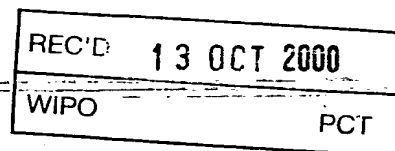


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

64/01  
637

PCT/HU00/00061

HU00/00061



MAGYAR-KÖZTÁRSASÁG

# ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P9902217

10/018806

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

dr. Szegő Péter, Budapest,

Magyarországon

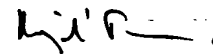
1999. 06. 29. napján 25090/99 iktatószám alatt,

Eljárás különböző típusú hatóanyagok szervezetben történő szállítására alkalmas polikation alapú biokonjugátumok előállítására

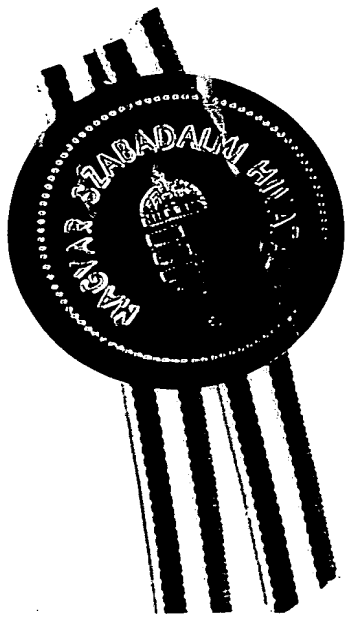
című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2000. év 07. hó 11. napján

  
a Szabadalmi Főosztály vezetője

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.



799 2217

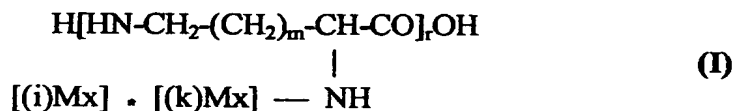
KÖZZÉTÉTELI FELHÍVÁS

1999 JÚN 28

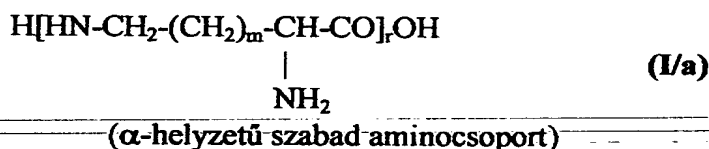
**ELJÁRÁS KÜLÖNBÖZŐ TIPUSÚ HATÓANYAGOK SZERVEZETBEN TÖRTÉNŐ  
SZÁLLÍTÁSÁRA ALKALMAS POLIKATION ALAPÚ BIOKONJUGÁTUMOK  
ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

A találmány tárgya különböző típusú hatóanyagmolekulák szervezetben történő szállítására, azaz carrier-funkció betöltésére alkalmas polikation alapú biokonjugátumok előállítása.

A találmány tárgyát képező új polikation-biokonjugátumokat úgy állítjuk elő, hogy szabad  $\alpha$ -aminocsoportú izopoliipeptid polikationok, mint hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez kémiai kötással, konjugációra alkalmas funkciós csoporttal rendelkező, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) [(k)Mx]- és/vagy [(i)Mx]-molekulát kapcsolunk, kémiai kötással; és az így szintetizált, találmány szerinti konjugátumok az (I) általános képlettel írhatók le,



és a polikation-biokonjugátumokban szereplő szabad  $\alpha$ -aminocsoportú izopoliipeptid polikation-hordozómolekulák (a továbbiakban: hordozómolekulák) az (I/a) általános képlettel írhatók le,



és az egyes (I/a) általános képletű hordozómolekulákban azonos konfigurációjú (vagy D- vagy L-) monomerek szerepelnek, és az egyes monomerek nem az  $\alpha$ -helyzetben, hanem az "m" értékének megfelelően, egyéb ( $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -,  $\epsilon$ ...stb.) helyzetben lévő aminos csoportjaikon keresztül vannak összekapcsolva, és ezek az emlősök szervezetében általánosan előforduló  $\alpha$ -amino-peptidkötéssel felépülő polipeptidektől eltérő szerkezetűek;

ahol a képletekben:

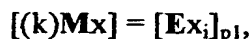
"r" = 20-400 közötti átlagérték;

"m" = 0, 1, 2, 3, ... k;

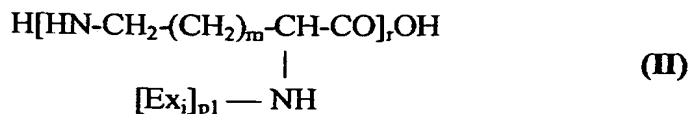
"[(k)Mx]" illetve "[i)Mx]" jelöli az (I/a) általános képletű hordozómolekulához kovalens = (k) illetve ionos = (i) kémiai kötással kapcsolt, konjugációra alkalmas funkciós csoporttal rendelkező, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) hatáserősítő-molekulát és/vagy kapcsoló-molekulát és/vagy kapcsoló-molekulán keresztül konjugált hatáserősítő-molekulát.

A találmány szerinti új polikation-biokonjugátumok (I) általános képletének alapján az alábbi (II), (III), (IV), (VI), (VII), (IX), (X), (XI) általános képletű, illetve (V), (VIII), (IX/a), (X/a), (XI/a) sematikus képletű molekulák származtathatók.

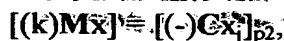
Amennyiben az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez kovalens kötással, közvetlenül kapcsolunk, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta), [Ex<sub>i</sub>] azaz hatáserősítő/Ex=enhancer/-molekulát, abban az esetben



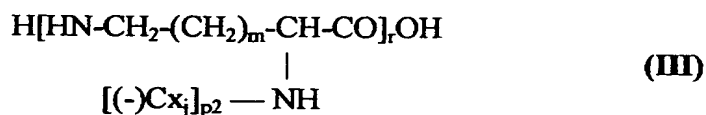
és a találmány szerinti új polikation-biokonjugátumok a (II) általános képlettel írhatók le:



Amennyiben az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez kovalens kötással egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) csak anionjellegű  $[(-)\text{Cx}_j]$  kapcsoló-molekulát konjugálunk, azért, ahogy a továbbiakban lehetőség legyen, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) kationnal ionos kötés létesítésére, abban az esetben



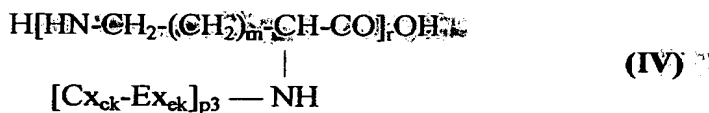
és az új konjugátumok a (III) általános képlettel írhatók le:



Amennyiben az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) kovalens kötással konjugált  $[\text{Cx}_{ek}]$  kapcsoló-molekulán keresztül közvetetten, szintén kovalens kötással konjugáljuk az egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta)  $[\text{Ex}_{ek}]$  hatáserősítő-molekulát, abban az esetben



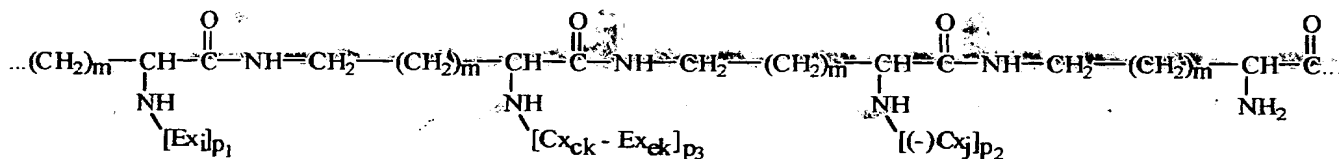
és az új polikation-biókonjugátumok a (IV) általános képlettel írhatók le:



Amennyiben az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez kovalens kötésekkel, közvetlenül  $[\text{Ex}_i]$  és/vagy közvetve is  $[\text{Cx}_{ek}-\text{Ex}_{ek}]$  hatáserősítő-molekulákat és/vagy anionjellegű  $[(-)\text{Cx}_j]$  kapcsoló-molekulákat is konjugálunk, továbbá a "p<sub>1</sub>", "p<sub>2</sub>" és "p<sub>3</sub>" közül legalább kettőnek az értéke > 0, abban az esetben



és az új polikation-biókonjugátumok az alábbi (V) szematikus képlettel szimbolizálhatók:



(V)

ahol a fenti képletekben:

" $[Ex_i]_{p_1}$ "-ben az "Ex" az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez kovalens kötéssel kapcsolt különböző ("x"-fajta) hatás erősítő-molekulát jelöli,

és "i" adja meg azt, hogy az adott hordozómolekulához egymással megegyező ( $i = 1$ ) vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "i" számú ( $i = 2, 3, \dots$  "x"-fajta) "Ex" hatás erősítő-molekula van kovalens kötéssel konjugálva;

" $[(-)Cx_j]_{p_2}$ "-ben a " $(-)Cx$ " az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez kovalens kötéssel kapcsolt különböző ("x"-fajta), ionos kötés létesítésére alkalmas, kizárólag anionjellegű kapcsoló-molekulát jelöli,

és "j" adja meg azt, hogy az adott hordozómolekulához egymással megegyező ( $j = 1$ ) vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "j" számú ( $j = 2, 3, \dots$  "x"-fajta) " $(-)Cx$ " kapcsoló-molekula van kovalens kötéssel konjugálva;

" $[Cx_{ck}-Ex_{ek}]_{p_3}$ "-ben a " $Cx-Ex$ "-az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez kovalens kötéssel konjugált különböző ("x"-fajta) kapcsoló-molekulán keresztül közvetetten, szintén kovalens kötéssel konjugált különböző ("x"-fajta) hatás erősítő-molekulát jelöli,

és "ck" adja meg azt, hogy az adott hordozómolekulához egymással megegyező ( $ck = 1$ ) vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "ck" számú ( $ck = 2, 3, \dots$  "x"-fajta) " $Cx$ " kapcsoló-molekulát konjugálunk, melyek célszerűen a hozzákapcsolandó hatás erősítő-molekulák szerkezete szerint lehetnek semlegesek és/vagy anionjellegűek és/vagy kationjellegűek,

továbbá "ek" adja meg azt, hogy az adott hordozómolekulához egymással megegyező ( $ek = 1$ ) vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "ek" számú ( $ek = 2, 3, \dots$  "x"-fajta) "Ex" hatás erősítő-molekula van kovalens kötéssel konjugálva közvetetten, a " $Cx$ " kapcsoló-molekulákon keresztül.

Továbbá:

az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjének " $[Ex_i]_{p_1}$ " és/vagy " $[Cx_{ck}-Ex_{ek}]_{p_3}$ " hatás erősítő-molekulákkal és/vagy " $[(-)Cx_j]_{p_2}$ " kapcsoló-molekulákkal való telítettségének fokát a " $p_1$ ", " $p_2$ " és " $p_3$ " különböző értékeivel adjuk meg, melyek értéke egy polikation-biokonjugátumon belül összeadva  $> 0$  és  $\leq 100$ ; és ennek arányában maradnak szabadon a peptidkötésben nem lévő  $NH_2$ -csoportok, melyek a polikation-biokonjugátum, illetve a " $[(-)Cx_j]_{p_2}$ " kapcsoló-molekulákkal konjugált hordozómolekulák töltését, kation jellegét befolyásolják; és így

" $p_1$ " egy hordozómolekula összes " $Ex_i$ " hatás erősítő-molekulával való, százalékban kifejezett telítettségi fokát adja meg,

" $p_2$ " egy hordozómolekula összes, kizárólag anionjellegű " $(-)Cx_j$ " kapcsoló-molekulával való, százalékban kifejezett telítettségi fokát adja meg,

" $p_3$ " egy hordozómolekula összes " $Cx_{ck}-Ex_{ek}$ " kapcsoló-molekulákhoz kötött hatás erősítő-molekulával való, százalékban kifejezett telítettségi fokát adja meg, és mindezek alapján az (V) sematikus képletben " $p_1 + p_2 + p_3$ " értéke is  $> 0$  és  $\leq 100$ , és az (V) képletben " $p_1$ " illetve " $p_2$ " illetve " $p_3$ " közül legalább 2 értéke 0-nál nagyobb szám; továbbá egy adott polikation-biokonjugátumban az " $[Ex_i]$ " -ben az "Ex" molekulák, illetve a " $[(-)Cx_j]$ " -ben a " $(-)Cx$ " molekulák nem feltétlenül azonosak a " $[Cx_{ck}-Ex_{ek}]$ "-ban szereplő "Ex", illetve "Cx" molekulákkal, mely eltérési lehetőséget az "x" szimbólummal jelöljük, és a későbbiekben mint célszerűen kiválasztott, eltérő fajta molekulákat részletezzük, továbbá

"r" és "m" jelentése az (I) általános képletnek megfelelő.

Amennyiben az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjének a szabad  $\alpha$ -helyzetű aminocsoportjaihoz, mint polikationhoz közvetlenül, ionos kötással kapcsolunk egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta)  $[(-)Ax_s]$ , anionjellegű hatáserősítő-molekulát, abban az esetben

$$[(i)Mx] = [(-)Ax_s]_t$$

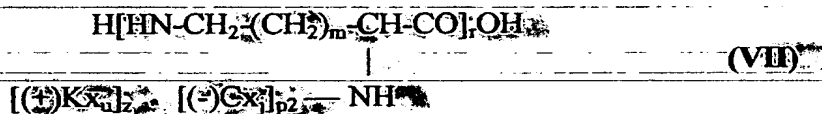
és az új polikation-biokonjugátumok a (VI) általános képlettel írhatók le:



Amennyiben a (III) általános képletű új konjugátumok egy adott képviselőjének az anionjellegű  $[(-)Cx_j]$  kapcsoló-molekulákon keresztül, ionos kötással konjugálunk egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta)  $[(+Kx_u)]$  kationjellegű hatáserősítő-molekulát, abban az esetben

$$[(k)Mx] \cdot [(i)Mx] = [(k/i)Mx] = [(-)Cx_j]_{p2} \cdot [(+)Kx_u]_z$$

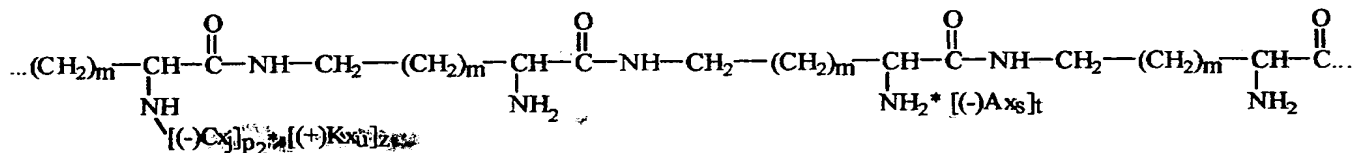
és az új polikation-biokonjugátumok a (VII) általános képlettel írhatók le:



Amennyiben a (VII) általános képletű polikation-biokonjugátumok egy adott képviselőjének a szabad  $\alpha$ -helyzetű aminocsoportjaihoz, mint polikationhoz, ionos kötással, még további egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta)  $[(-)Ax_s]$ , anionjellegű hatáserősítő-molekulát konjugálunk, abban az esetben

$$[(k/i)Mx] = \{ [(-)Cx_j]_{p2} \cdot [(+)Kx_u]_z \} \cdot [(-)Ax_s]_t$$

és az új polikation-biokonjugátumok a (VIII) sematikus képlettel írhatók le:



(VIII)

Amennyiben a (II vagy IV vagy V) általános képletű polikation-biokonjugátumok egy adott képviselőjének a szabad  $\alpha$ -helyzetű aminocsoportjaihoz, mint polikationhoz, ionos kötással, további egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta)  $[(-)Ax_s]$  anionjellegű hatáserősítő-molekulát konjugálunk, abban az esetben

és az új polikation-biokonjugátumok a (IX) általános, illetve a (IX/a) sematikus képletekkel írhatók le:



és az új polikation-biokonjugátumok a **(X)** általános képlettel, illetve **(X/a)** sematikus képlettel írhatók le:

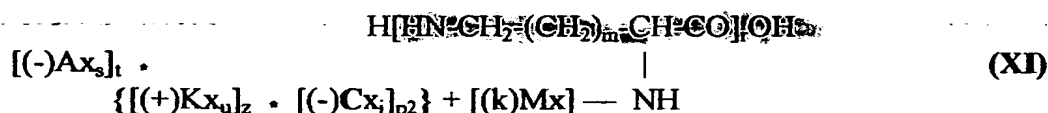


Amennyiben a (X) általános képletű polikation-biokonjugátumok egy adott képviselőjének a szabad  $\alpha$ -helyzetű, aminocsoportjaihoz, mint polikationhoz ionos kötással, további egymással

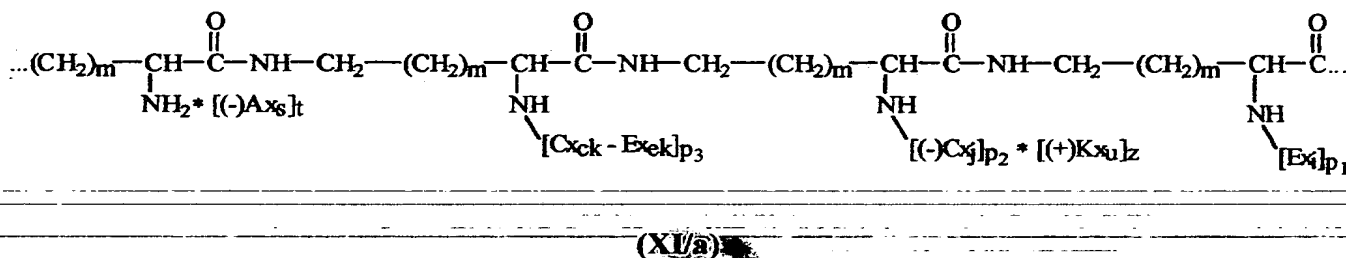
megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta)  $[(-)A_{x_s}]$  anionjellegű hatáserősítő-molekulát konjugálunk, abban az esetben

$$[(k/i)Mx] = [Ex_i]_{p1} + \{ [(-)Cx_j]_{p2} \cdot [(+)Kx_u]_z \} \cdot [(-)A_{x_s}]_t \text{ vagy} \\ [Cx_{ck} - Ex_{ek}]_{p3} + \{ [(-)Cx_j]_{p2} \cdot [(+)Kx_u]_z \} \cdot [(-)A_{x_s}]_t \text{ vagy} \\ [Ex_i]_{p1} + [Cx_{ck} - Ex_{ek}]_{p3} + \{ [(-)Cx_j]_{p2} \cdot [(+)Kx_u]_z \} \cdot [(-)A_{x_s}]_t,$$

az új polikation-biokonjugátumok (XI) általános képlettel illetve a (XI/a) sematikus képlettel írhatók le,



illetve



ahol a fenti képletekben:

" $[(-)A_{x_s}]_t$ "-ben az " $(-)A_{x_s}$ " az (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok és az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez ionos kötással kapcsolt, különböző ("x"-fajta) hatáserősítő anion- és/vagy polianion-molekulák jelöli,

és "s" adja meg azt, hogy az adott polikation-biokonjugátumhoz és hordozómolekulához egymással megegyező ( $s = 1$ ) vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "s" számú ( $s = 2, 3, \dots$  "x"-fajta) anion és/vagy polianion van ionos kötással konjugálva;

" $[(+)Kx_u]_z$ "-ben a " $(+)Kx$ " az (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok és az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez kovalens kötással konjugált, egy- vagy többfajta, anionjellegű " $[(-)Cx_j]$ " kapcsoló-molekulán keresztül, ionos kötással konjugált különböző ("x"-fajta) hatáserősítő kation- és/vagy polikation molekulát jelöli,

és "u" adja meg azt, hogy az adott polikation-biokonjugátumhoz, illetve és hordozómolekulához konjugált " $[(-)Cx_j]$ " kapcsoló-molekulákhoz egymással megegyező ( $u = 1$ ), vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "u" számú ( $u = 2, 3, \dots$  "x"-fajta) kation és/vagy polikation van ionos kötással konjugálva.

Továbbá:

"t" az (I) általános képletű polikation-biokonjugátum és (I/a) általános képletű hordozómolekula adott képviselőjének " $(-)A_{x_s}$ " anionokkal való, százalékban kifejezett telítettségi fokát adja meg, és

"z" az (I) általános képletű polikation-biokonjugátum és az (I/a) általános képletű hordozómolekula adott képviselőjéhez kovalens kötással konjugált " $[(-)Cx_j]$ " kapcsoló-molekulán keresztül történő ionos kötással konjugált " $[(+)Kx_u]$ " kationokkal való, százalékban kifejezett telítettségi fokát adja meg, és így:

a (VI) általános képletben a "t", illetve

a (VII) általános képletben a "z", illetve

a (VIII) sematikus képletben a "t" + "z", illetve

a (IX) általános képletben és a (IX/a) sematikus képletben a

- "t" + "p<sub>1</sub>" vagy a "t" + "p<sub>3</sub>" vagy a "t" + "p<sub>1</sub>" + "p<sub>3</sub>", illetve  
 a (X) általános képletben és a (X/a) sematikus képletben a  
 "z" + "p<sub>1</sub>" vagy a "z" + "p<sub>3</sub>" vagy a "z" + "p<sub>1</sub>" + "p<sub>3</sub>", illetve  
 a (XI) általános képletben és a (XI/a) sematikus képletben a  
 "t" + "z" + "p<sub>1</sub>" vagy a "t" + "z" + "p<sub>3</sub>" vagy a "t" + "z" + "p<sub>1</sub>" + "p<sub>3</sub>"

értékei:  $a > 0 \leq 100$  tartományon belül vannak.

A fentieknek megfelelően, a "t", "z", "p<sub>1</sub>", "p<sub>3</sub>" által el nem foglalt NH<sub>2</sub>-csoportok maradnak szabadon, amelyek az adott polikation-biokonjugátum töltését, kation jellegét befolyásolják, mivel "z" a "(+)Kx" hatáserősítő-molekulákkal való telítettséget jelzi, és ez az ionos kötés az anionjellegű "[-]Cx<sub>j</sub>p<sub>2</sub>" kapcsoló-molekulákon keresztül létesül, ezért "z" = "p<sub>2</sub>".

Továbbá:

- "r" és "m" és "[ (k)Mx ]" illetve "[ (i)Mx ]" jelentése az (I) általános képletnek megfelelő,  
 "Ex" és "i" jelentése a (II) általános képletnek megfelelő,  
 "Cx" és "j" jelentése a (III) általános képletnek megfelelő,  
 "p<sub>1</sub>" jelentése a (II) általános képletnek megfelelő,  
 "p<sub>2</sub>" jelentése a (III) általános képletnek megfelelő,  
 "p<sub>3</sub>" jelentése a (IV) általános képletnek megfelelő.

A találmány tárgyát képező (I) általános képletű új polikation-biokonjugátumok újdonsága az, hogy bennük szabad  $\alpha$ -aminocsoportú izopoliipeptidek szerepelnek, mint polikation-hordozómolekulák, melyek szintézisét úgy végezzük, hogy az ezeket felépítő diaminokarbonsav monomereket nem az  $\alpha$ -, hanem más ( $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -,  $\epsilon$ -... stb.) helyzetben lévő aminocsoportokon keresztül kapcsoljuk össze, és ezen hordozómolekulák előállításának módja megtalálható az 1987. 10. 21-i elsőbbségű, HU 202553 B lajstromszámú "Eljárás diamino-monokarbonsavakból álló izopoliipeptidek, és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, valamint poliizolizint tartalmazó növényvédőszer" című szabadalomban, továbbá Szokán Gy. és munkatársai közleményében: Structure Determination and Synthesis of Lysine Isopeptides Influencing on Cell Proliferation (Biopolymers, J. Wiley & Sons, Inc. 42:305-318, 1997).

A találmány szerint előállított új (I) általános képletű polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez - a fentiekben leírt (II), (III), (IV), (VI), (VII), (IX), (X), (XI) általános képletek, illetve (V), (VIII), (IX/a), (X/a), (XI/a) sematikus képletek szerinti módon - gyakorlatilag bármely kapcsolásra alkalmas funkciós csoporttal rendelkező szerves és/vagy szervetlen molekula, mint célszerűen kiválasztott hatáserősítő-molekula hozzákapcsolható.

Mindezek a hatáserősítő-molekulák célszerűen - nem korlátozó jelleggel - az alábbi vegyületcsoportokba tartozó hatóanyagok lehetnek:

- különböző fajta (szteroid-, fehérje-, peptid-, stb.) hormonok, illetve hormonantagonisták, továbbá a peptidhormonok aktív fragmentjei, és mindezek származékai;
- telített és telítetlen zsírsavak, koleszterinek, foszfolipidek (foszfogliceridek, szfingomielinek, stb.), és mindezek származékai;
- nukleinsavak, illetve antiszenz oligonukleotidok;
- mono-, oligo- és poliszacharidok, és mindezek származékai;
- vitaminok és származékaik;
- ismert daganatellenes gyógyszerek, hatóanyagok, és mindezek származékai;
- aminosavak, oligo- és polipeptidek, valamint gliko- és lipoproteinek, illetve fragmentjeik, és mindezek származékai.

A találmány szerint előállított új (I) általános képletű polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez a kívánt hatásnak (például: antiproliferatív, antimikrobális, géntranszferálás, magmágneses rezonancia képerősítés, stb.) megfelelő, - a fenti vegyületcsoportokból célszerűen kiválasztott - hatáserősítő-molekulákat konjugálunk kémiai (kovalens és/vagy ionos) kötéssel. A hatáserősítő-molekulák lehetnek egymással megegyezők vagy egymástól eltérők (két- vagy több- "x" fajta), és ez utóbbi által egyszerre több irányból érhető el - direkt vagy indirekt hatáserősítés.

**A direkt hatáserősítő-molekulák közé tartoznak - nem korlátozó jelleggel:**

- az **antiproliferatív hatású** molekulák, például a klinikai gyakorlatban alkalmazott citosztatikumok, továbbá a daganatos sejtek osztódását és differenciálódását is befolyásoló citokinek (például különböző növekedési faktorok, illetve az ellenük termelt antitestek, interferonok, stb.), a daganatsejtek körüli új erek képződést gátló peptidek/fehérjék (angiosztatinok, endosztatinok), továbbá adott malignusan transzformálódott sejtekre vonatkozóan antiproliferatív hatást kifejtő nukleinsavak, antiszenz oligonukleotidok;
- az **antimikrobális hatású** molekulák, például a klinikai gyakorlatban alkalmazott antivirális, antibakteriális, antimikotikus, antiprotozoonális vegyületek, továbbá vírusreplikációt gátló komplexált antiszenz nukleinsavak;
- a **géntranszferálás céljára** izolált vagy szintetizált nukleinsavak, melyek alkalmasak a genetikai betegségek (például cisztikus fibrózis) gyógyítására;
- a **diagnosztikai képalkotást javító** vegyületek, mint például a magmágneses rezonanciával történő képalkotás esetében a kontrasztot fokozó gadolínium molekula-komplexek;
- az **immunmoduláns hatáserősítő-molekulák** közé tartoznak például az immunrendszer működését szabályozó limfo/citokinek (például interleukin, tumornekrózisfaktor, stb.);
- az **egyéb célzott hatások** elérésére, külön nem meghatározottan még számos molekula használható fel.

**Az indirekt, szelektív vagy szelektivitást fokozó hatáserősítő-molekulák közé tartoznak - nem korlátozó jelleggel:**

- az **antiproliferatív hatás** vonatkozásában például a tumorsejteken lévő antigénekhez kötődő specifikus monoklonális antitestek, illetve a tumorsejteken százalékosan az egyéb (nem malignusan transzformálódott) sejtekhez képest nagyobb arányban előforduló receptorokhoz (például transferrin, vagy a vitaminok közül a folsav, stb.) kötődő molekulák;
- továbbá **antiproliferatív és egyéb célzott hatások** elérésére, például kizárólag csak egyes sejt típusokon - nem kóros elváltozások következményeként - előforduló receptorokhoz, nevezetesen a májsejteken lévő aszialoglikoprotein receptorhoz (melyhez a makró-molekulákon lévő terminális helyzetű galaktóz molekulák specifikusan kötődnek), vagy az adott célsejteken százalékosan nagyobb arányban előforduló receptorokhoz kötődő molekulák;
- a **megnevezett hatás** elérésére még számos, a megadott célsejthez lehetségesen kötődő molekula használható fel.

**A direkt és egyben indirekt, szelektivitást fokozó hatáserősítő-molekulák közé tartoznak - nem korlátozó jelleggel:**

- az **antiproliferatív hatású** molekulák, mint például az antiproliferatív hatású hormonok, illetve hormonantagonisták és mindezek származékai, a polipeptid hormonok közül különösen előnyös például a humán koriogonadotróp hormon; továbbá a különböző növekedési faktorok olyan receptorai ellen termelt antitestek, melyek a tumorsejteken százalékosan nagyobb arányban fordulnak elő, és egyben gátolják a sejtproliferációt, továbbá az adott tumorsejtekhez kötődő immunotoxinok;



- az *antimikrobális hatású* molekulák, mint például az antivirális, antibakteriális, antimikotikus, antiprotozoonális monoklonális neutralizáló antitestek, továbbá az adott mikrobákhoz kötődő immunotoxinok.

A találmány szerint előállított új (I) általános képletű polikation biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez a fenti példák szerint célszerűen kiválasztott egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) hatás erősítő molekulák konjugációja az [Ex]-el jelzett molekulák esetében kovalens, és az [(-)Ax]-el és [(+)Kx]-el jelzett molekulák esetében pedig ionos kémiai kötéssel történik.

A találmány szerint előállított új (I) általános képletű új polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez a fenti példák szerint célszerűen kiválasztott, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) hatás erősítő molekulák konjugációja történhet közvetlenül és/vagy közvetve a [Cx<sub>n</sub>]-el és [(-)Cx<sub>n</sub>]-el jelzett kapcsolómolekulákon keresztül, és ezek a kapcsolómolekulák - többek között, nem korlátozó jelleggel - célszerűen lehetnek például dikarbonsavak, trikarbonsavak, szénhidrátok vagy aminosavak, illetve peptidhosszabbítók.

A találmány szerint előállított új (I) általános képletű új polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez a fenti példák szerint célszerűen kiválasztott egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) hatás erősítő molekulák kémiai kötéssel történő konjugációja meghatározott arányban, előnyösen a 10 - 100 %-os telítettség eléréséig történik.

A találmány szerint előállított új (I) általános képletű polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekulák előnyös képviselői - nem korlátozó jelleggel - például azok a 60-120 tagszámú, L-konfigurációjú, nem racem poliizo-L-lizinek, vagyis poli-(ε)-L-lizin-hidrogénbromid sók, melyek önmagukban is rendelkeznek antiproliferatív és antivirális hatással is, amint az a 1987.10.21-i elsőbbségű HU 202553 B lajstromszámú magyar szabadalom leírásában megtalálható.

A találmány tárgyát képezi az a felismerés, hogy a találmány szerint előállított új (I) általános képletű polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekulákhoz (melyek önmagukban is rendelkeznek antiproliferatív hatással) kémiai kötéssel konjugált további - fentiekben részletezett - célszerűen kiválasztott antiproliferatív hatású vegyületek, mint hatás erősítő molekulák az emlősök szervezetében kialakuló rosszindulatú daganatos megbetegedések (továbbiakban: daganatok) kezelésére eredményesen alkalmazhatók önmagukban, illetve ismert, a klinikai gyakorlatban elfogadott daganatgátló eljárásokkal kombináltan.

Az így módon előállított konjugátumokhoz kapcsolt további, célszerűen kiválasztott - fentiekben részletezett - szelektivitást eredményező hatás erősítő molekulák növelik a daganatokban a koncentrációt, és ezáltal csökkentik a mellékhatásokat, és így tovább fokozzák a hatékonyságot.

A jelen találmányi bejelentés szerinti új antiproliferatív hatású polikation-biokonjugátumok fent ismertetett képviselőihez hasonló konjugátumokat már előállítottak. Ezekről közlemények is megjelentek, melyek közül példaként az alábbiakra hivatkozom:

- Bogdanov-A.A Jr., Martin-C., Bogdanova-A.V. és munkatársaik: An adduct of cis-diammine-dichloroplatinum(II) and poly(ethylene glycol)poly(L-lysine)-succinate: synthesis and cytotoxic properties Bioconj-Chem. 1996 Jan-Feb; 7(1): 144-9.

- Di-Stefano-G., Busi-C., Derenzini-M. és munkatársaik: Conjugation of 5-fluoro-2'-deoxyuridine with lactosaminated poly-L-lysine to reduce extrahepatic toxicity in the treatment of hepatocarcinomas Ital-J-Gastroenterol-Hepatol. 1998 Apr; 30(2): 173-7.

- Paprocka-M., Boratynski-J., Dus-D. és munkatársaik: Conjugation of the monoclonal antibody 17-1A with the nitroacridine compound C921 with the poly-L-lysine as an intermediate agent Arch-Immunol-Ther-Exp-Warsz. 1997; 45(4): 343-9.
- Salazar-A.M., Levy-H.B., Ondra-S. és munkatársaik: Long-term treatment of malignant gliomas with intramuscularly administered polyinosinic-polycytidylic acid stabilized with polylysine and carboxymethylcellulose: an open pilot study Neurosurgery. 1996-Jun; 38(6):1096-103; discussion:1103-4.

A találmány tárgyát képezi az a felismerés, hogy a találmány szerint előállított, (I) általános képletű új polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekulák mint polikationok, alkalmasak az ionos kötással hozzájuk kapcsolt, célszerűen kiválasztott polianionjellegű nukleinsavak, mint hatáserősítő molekulák szállítására, és a szállított nukleinsavak célsejtekbe való bejuttatására, vagyis géntranszferálásra azért, hogy további, fentiekben részletezett, célszerűen kiválasztott, szelektivitást eredményező hatáserősítő molekulák kovalens kötással történő konjugálásával az új polikation-biokonjugátumok a célsejtekhez szelektíven vagy lényegesen nagyobb arányban kötődnek mint az egyéb típusú sejtekhez.

A jelen találmányi bejelentés szerinti új géntranszferálásra alkalmas polikation-biokonjugátumok fent ismertetett képviselőihez hasonló konjugátumokat már előállítottak. Ezekről közlemények is megjelentek, melyek közül példaként az alábbiakra hivatkozom:

- Erbacher-P., Roche-A.C., Monsigny-M., Midoux-P.: The reduction of the positive charges of polylysine by partial gluconoylation increases the transfection efficiency of polylysine/DNA complexes Biochim. Biophys. Acta. 1997 Feb 21; 1324(1): 27-36.
- Ferkol-T., Perales-J.C., Mulero-E., Hanson-R.W.: Receptor-mediated gene transfer into macrophages Proc-Natl-Acad-Sci-USA. 1996 Jan 9; 93(1): 101-5.
- Kollen-W., Erbacher-P., Midoux-P. és munkatársaik: Glycosylated polylysines: Nonviral vectors for gene transfer into cystic fibrosis airway epithelial cells. Chest. 1997 Jun; 111(6 Suppl): 95S-96S.
- Liang-W.W., Shi-X., Deshpande-D. és munkatársaik: Oligonucleotide targeting to alveolar macrophages by mannose receptor mediated endocytosis Biochim-Biophys-Acta. 1996 Mar 13; 1279(2): 227-34.
- Schneider-H., Huse-K., Birkenmeier-G. és munkatársaik: Gene transfer mediated by alpha2-macroglobulin Nucleic-Acids-Res. 1996 Oct 1; 24(19): 3873-4.
- Schwarzenberger-P., Spence-S.E., Gooya-J.M. és munkatársaik: Targeted gene transfer to human hematopoietic progenitor cell lines through the c-kit receptor Blood. 1996 Jan 15; 87(2): 472-8.
- Sosnowski-B.A., Gonzalez-A.M., Chandler-L.A. és munkatársaik: Targeting DNA to cells with basic fibroblast growth factor (FGF2) J-Biol-Chem. 1996 Dec 27; 271(52): 33647-53.
- Stewart-A.J., Pichon-C., Meunier-L. és munkatársaik: Enhanced biological activity of antisense oligonucleotides complexed with glycosylated poly-L-lysine Mol-Pharmacol. 1996 Dec; 50(6): 1487-94.

Továbbá az előállított géntranszferálásra alkalmas konjugátumok a fentiekben részletezett, célszerűen kiválasztott hatáserősítő molekulák esetében daganatok kezelésére is eredményesen alkalmazhatók. Ezekről is megjelentek közlemények, melyek közül példaként az alábbiakra hivatkozom:

- Cristiano-R.J., Roth-J.A.: Epidermal growth factor mediated DNA delivery into lung cancer cells via the epidermal growth factor receptor. Cancer-Gene-Ther. 1996 Jan-Feb; 3(1): 4-10.
- Foster-B.J., Kern-J.A.: HER2-targeted gene transfer.

Hum-Gene-Ther. 1997 Apr 10; 8(6): 719-27.

- Ginobbi-P., Geiser-T.A., Ombres-D., Citro-G.: Folic acid-polylysine carrier improves efficacy of c-myc antisense oligodeoxynucleotides on human melanoma (M14) cells.

Anticancer-Res. 1997 Jan-Feb; 17(1A): 29-35.

- Nguyen-D.M., Wiehle-S.A., Roth-J.A., Cristiano-R.J.: Gene delivery into malignant cells in vivo by a conjugated-adenovirus/DNA-complex

Cancer-Gene-Ther. 1997 May-Jun; 4(3): 183-90.

- Schachtschabel-U., Pavlinkova-G., Lou-D., Kohler-H.: Antibody-mediated gene delivery for B-cell lymphoma in vitro

Cancer-Gene-Ther. 1996 Nov-Dec; 3(6): 365-72.

- Shimizu-N., Chen-J., Gamou-S., Takayanagi-A.: Immunogene approach toward cancer therapy using erythrocyte growth factor receptor-mediated gene delivery

Cancer-Gene-Ther. 1996 Mar-Apr; 3(2): 113-20.

- Watanabe-N., Sato-Y., Yamauchi-N., Niitsu-Y.: Gene delivery into human cancer cells via transferrin receptor

Nippon-Rinsho. 1998 Mar; 56(3): 724-30.

A találmány tárgyát képzí az a felismerés, hogy a találmány szerint előállított új (I) általános képletű polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekulákhoz (melyek önmagukban is rendelkeznek antivirális hatással) kémiai kötéssel konjugált, **célszerűen kiválasztott** - fentiekben részletezett - **antivirális hatású vegyületek**, mint **hatáserősítő molekulák szignifikánsan fokozzák az antivirális hatást.**

Az ily módon előállított konjugátumokhoz kapcsolt további, - fentiekben részletezett - **célszerűen kiválasztott, szelektivitást eredményező hatáserősítő molekulák** növelik az antivirális-biokonjugátum relatív koncentrációját a vírus által megfertőzött sejtekben, és ezáltal csökkentik a mellékhatásokat és így tovább fokozzák a hatékonyságot.

A jelen találmányi bejelentés szerinti új **antivirális hatású** polikation-biokonjugátumok fent ismertetett képviselőihez hasonló konjugátumokat már előállítottak. Ezekről közlemények is megjelentek, melyek közül példaként az alábbiakra hivatkozom:

- Di-Stefano-G., Colonna-F.P., Bongini-A. és munkatársai: Ribavirin conjugated with lactosaminated poly-L-lysine: selective delivery to the liver and increased antiviral activity in mice with viral hepatitis  
Biochem-Pharmacol. 1997 Aug 1; 54(3): 357-63.

- Fiume-L., Di-Stefano-G., Busi-C. és munkatársai: Liver targeting of antiviral nucleoside analogues through the asialoglycoprotein receptor  
J-Viral-Hepat. 1997; 4(6): 363-70.

- Fiume-L., Di-Stefano-G., Busi-C. és munkatársai: Hepatotropic conjugate of adenine arabinoside monophosphate with lactosaminated poly-L-lysine. Synthesis of the carrier and pharmacological properties of the conjugate  
J-Hepatol. 1997 Feb; 26(2): 253-9.

- Nakazono-K., Ito-Y., Wu-C.H., Wu-G.Y.: Inhibition of hepatitis B virus replication by targeted pretreatment of complexed antisense DNA in vitro  
Hepatology. 1996 Jun; 23(6): 1297-303.

A találmány tárgyát képezi az a felismerés is, hogy a találmány szerint előállított új (I) általános képletű polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekulákhoz nemcsak antivirális hatású, hanem a **célszerűen kiválasztott**, - fentiekben részletezett - **egyéb mikr'baellenes vegyületek** kémiai kötéssel történő konjugációjával, mint **hatáserősítő molekulákkal szignifikánsan fokozódik az antimikrobális hatás.**



Az ily módon előállított konjugátumokhoz kapcsolt további, - fentiekben részletezett - célszerűen kiválasztott szelektivitást eredményező hatáserősítő molekulák növelik az antimikrobiális-biokonjugátum relatív koncentrációját a mikrobák által fertőzött sejtekben, illetve szövetekben, és ezáltal csökkentik a mellékhatásokat, és így tovább fokozzák a hatékonyságot.

A találmány tárgyát képezi az a felismerés, hogy a találmány szerint előállított új (I) általános képletű polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekulákhoz kémiai kötással konjugált paramágneses kontrasztanyagok, mint például a gadolinium komplex származékai, melyek fokozzák a mágneses rezonanciával történő képalkotás diagnosztikus értékét, a konjugáció hatására szignifikánsan tovább növelik a kontrasztot a különböző szervek, szövetek, illetve kóros elváltozások között.

Az ily módon előállított konjugátumokhoz kapcsolt további, - fentiekben részletezett - célszerűen kiválasztott szelektivitást eredményező hatáserősítő molekulák növelik a kontrasztfokozó konjugátumok relatív koncentrációját a vizsgálandó szervekben, illetve a különböző kóros elváltozásokban, mint például a tumorokban, és így tovább javítják a képminőséget.

A jelen találmányi bejelentés szerinti új kontrasztfokozó konjugátumok fent ismertetett képviselőihez hasonló konjugátumokat már előállítottak. Ezekről közlemények is megjelentek, melyek közül példaként az alábbiakra hivatkozom:

- Opsahl-L.R., Uzgiris-E.E., Vera-D.R.: Tumor imaging with a macromolecular paramagnetic contrast agent: gadopentetate dimeglumine-polylysine

Acad-Radiol. 1995 Sep; 2(9): 762-7.

- Su-M.Y., Muhler-A., Lao-X., Nalcioğlu-O.: Tumor characterization with dynamic contrast enhanced MRI using MR contrast agents of various molecular weights;

Magn-Reson-Med. 1998 Feb; 39(2): 259-69.

- Vera-D.R., Buonocore-M.H., Wisner-E.R. és munkatársai: A molecular receptor-binding contrast agent for magnetic resonance imaging of the liver;

Acad-Radiol. 1995 Jun; 2(6): 497-506.

- Vogl-T.J., Hoffmann-Y., Juergens-M. és munkatársai: Experimentelle Evaluierung der Kontrastmittelverstärkten, hochauflösenden MR-Angiographie am Tiermodell: Gd-DTPA gegenüber Gd-DTPA-Polylysin

Radiologie. 1996 Mar; 36(3): 254-62.

A találmány tárgyát képezi az a felismerés, hogy a találmány szerint előállított új (I) általános képletű polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekulák, mint polikationok alkalmassá teszik a polikation biokonjugátumokat arra, hogy iontoforézissel transzdermális úton bejussanak a szervezetbe.

Hatásukat elsősorban az iontoforézis alkalmazási helyének megfelelő területen a kültakaró különböző rétegeibe, valamint a bőr alatt elhelyezkedő képletekbe jutva fejtik ki, illetve bizonyos mértékű szisztémás hatás is jelentkezik. Mindezek függenek a polikation-biokonjugátum molekula nagyságától, fizikokémiai sajátosságaitól, az alkalmazott elektromos erőter jellemzőitől, továbbá a fentiekben részletezett - célszerűen kiválasztott, szelektivitást eredményező hatáserősítő molekulák típusától.

A terápiás cél szerint (például antiproliferatív, antivirális, stb.) kiválasztott hatáserősítő molekulákkal előállított polikation-biokonjugátumoknak a transzdermális bevitel helyének megfelelően növekszik a koncentrációjuk, és ezáltal előnyösen fokozódik a lokális hatás, egyben csökken a várható mellékhatások előfordulása. Amennyiben szisztémás hatás elérése a cél, akkor a szervezetbe történő egyenes, nem invázív, illetve nem az emésztőtraktust terhelő úton való gyógyszerbevitel biztosításában nyilvánul meg az előny.

A találmányi bejelentés szerinti új, **transzdermális bevitelre alkalmas polikation-biokonjugátumok** fent ismertetett képviselőihez hasonló konjugátumokat már előállítottak. Ezekről közlemények is megjelentek, melyek közül példaként az alábbiakra hivatkozom:

- Turner-N.G., Ferry-L., Price-M. és munkatársaik: Iontophoresis of poly-L-lysines: the role of molecular weight?

Pharm-Res. 1997-Oct; 14(10): 1322-31.

- Vanbever-R., Prausnitz-MR., Preat-V.: Macromolecules as novel transdermal transport enhancers for skin electroporation

Pharm-Res. 1997 May; 14(5): 638-44.

A találmány tárgyát képezi az a felismerés hogy a találmány szerint előállított új **(I) általános képletű polikation-biokonjugátumok** - terápiás célnak (például antiproliferatív, antivirális, génterápia stb.) megfelelő - képviselőinek **kationos liposzómákba történő beépítése** által csökkennek a mellékhatások, valamint fokozódik a hatékonyság.

A jelen találmányi bejelentés szerinti új **kationos liposzómákba beépített polikation-biokonjugátumok** fent ismertetett képviselőihez hasonló konjugátumokat tartalmazó liposzómákat már előállítottak. Ezekről közlemények is megjelentek, melyek közül példaként az alábbiakra hivatkozom:

- Gao-X., Huang-L.: Potentiation of cationic liposome-mediated gene delivery by polycations  
Biochemistry. 1996 Jan 23; 35(3): 1027-36.

- Lee-R.J., Huang-L.: Folate-targeted, anionic liposome-entrapped polylysine-condensed DNA for tumor cell-specific gene transfer

J-Biol-Chem. 1996 Apr 5; 271(14): 8481-7.

- Mack-K.D., Walzem-R.L., Lehmann-Bruinsma-K. és munkatársaik: Polylysine-enhances cationic liposome-mediated transfection of the hepatoblastoma cell line Hep G2

Biotechnol-Appl-Biochem. 1996 Jun; 23 ( Pt 3): 217-20.

- Saldeen-J., Curiel-D.T., Eizirik-D.L. és munkatársaik: Efficient gene transfer to dispersed human pancreatic islet cells in vitro using adenovirus-polylysine/DNA complexes or polycationic liposomes  
Diabetes. 1996 Sep; 45(9): 1197-203.

- Vitiello-L., Chonn-A., Wasserman-J.D. és munkatársaik: Condensation of plasmid DNA with polylysine improves liposome-mediated gene transfer into established and primary muscle cells  
Gene-Ther. 1996 May; 3(5): 396-404.

- Zelphati-O., Szoka-F.C Jr.: Mechanism of oligonucleotide release from cationic liposomes  
Proc-Natl-Acad-Sci-U-S-A. 1996 Oct 15; 93(21): 11493-8.

A fentiekben idézett orvostudományi szakirodalomban leírt biológiaiilag hatékony konjugátumokban lévő hordozómolekulák olyan diamino-monokarbonsav monomerekből, nevezetesen a **poli-L-lizinekből** épülnek fel, melyek az  $\alpha$ -helyzetben lévő aminocsoportjaikon keresztül kapcsolódnak egymáshoz, és ennek eredményeként **poli- $\alpha$ -L-lizinek** keletkeznek.

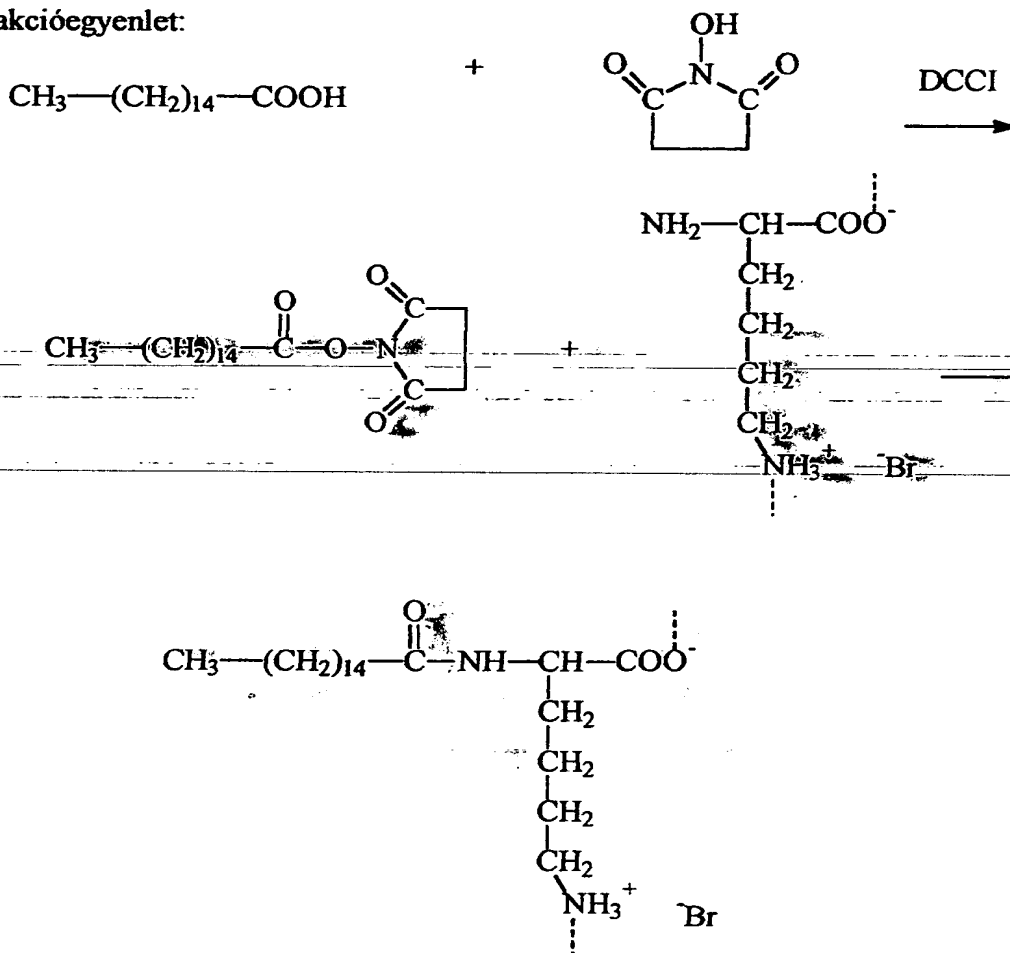
Mindezek alapján a találmány újdonságát tehát az jelenti, hogy az **(I) általános képletű új polikation-biokonjugátumokban lévő (I/a) általános képletű hordozómolekulákat** felépítő diamino-monokarbonsav monomereket nem az  $\alpha$ -, hanem az egyéb ( $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -,  $\epsilon$ -,...stb.) helyzetben lévő aminocsoportjaikon keresztül összekapcsolva szintetizáljuk, és így az irodalomban szereplő konjugátumoktól eltérő szerkezetű vegyületeket nyerünk. Ezáltal az **(I) általános képletű új polikation-biokonjugátumok** biológiai viselkedése megváltozik. Így például a proteolitikus enzimekkel szemben ellenállóbbak, továbbá az **(I/a) általános képletű hordozómolekulák** önmagukban is rendelkeznek antiproliferatív, antivirális hatással, és mindezek következményeként **előnyösen módosul a találmány szerinti (I) általános képletű új polikation-biokonjugátumok biológiai hatékonysága**.

A találmány tárgyát képező, fentiekben leírt (I) általános képletű új polikation-biokonjugátumokat, mint gyógyszerkészítményeket állítjuk elő, melyek perorálisan, parenterálisan vagy transzdermálisan (szisztémás, illetve helyi kezelés formájában) alkalmazhatók.

A jelen találmányi bejelentés szerinti (I) általános képletű új polikation-biokonjugátumok előnyösnek talált képviselői azok a biokonjugátumok, amelyekben az (II/a) általános képletű hordozómolekulák, poli-(ε)-L-lizinek, és melyek egyes képviselőinek az előállítására a következő példákkal szemléltetjük:

1. példa Palmitoil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid előállítása

A reakcióegyenlet:



A palmitoil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid a találmány szerinti új polikation-biokonjugátumok (II) általános képlete szerint:



ahol "m" = 3, "r" = 99 ± 2,  
 "E" = CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-CO-

"i" = 1; vagyis csak egyfajta hatáserősítő-molekula van kovalens kémiai kötással a hordozómolekulához kapcsolva, és "p<sub>1</sub>" = 12 ± 2 %.

a/ A poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromidot (átlagmóltömeg = 12700 ± 200, optikai forgatóképesség = +32,4 fok, polimerizációs fok: R = 99 ± 2), mint a találmány szerinti (I/a) általános képletű hordozómolekulát, a HU.202553.B. lajstromszámú magyar szabadalmi leírás 1.-i/-példájában leírtak szerint szintetizáltuk.

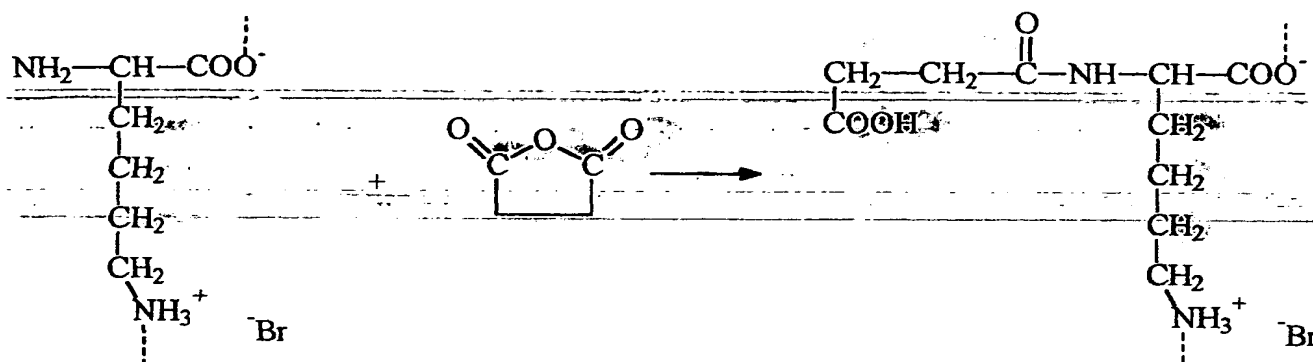
b/ A palmitoilezéshez szükséges palmitinsav-N-hidroxi-szukcinimid-észter elkészítése:

1,28 g (5 mmól) palmitinsavat és 0,58 g (5 mmól) N-hidroxi-szukcinimidet oldottunk 12 ml abs. tetrahydrofuránban, majd hozzáadtunk 1,03 g (5 mmól) diciklohexil-karbodiimidet, és 0 C fokon, 4 órát kevertettük, ezután 12 órát, + 4 C fokon állni hagytuk az elegyet, az ennek folyamán kialakult csapadékot, a diciklohexil-karbamidot üvegszűrőn vákuummal kiszűrtük, és tetrahydrofuránnal háromszor mostuk, az így nyert tiszta oldatot bepároltuk, majd a szilárd párlatot 100 ml etil-acetátban feloldottuk, és 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal háromszor kiráztuk, majd háromszor vízzel mostuk, ezután sicc. nátrium-szulfát beszórásával szárítottuk, majd etil-acetátos mosás után az oldatot bepároltuk, és így a végterméket, a palmitinsav-N-hidroxi-szukcinimid-észtert fehér, kristályos anyagként nyertük. A hozam: 1,08 g, a tisztaságot vékonyréteg-kromatográfiával és infravörös spektroszkópiával (IR) ellenőriztük.

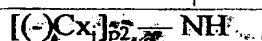
c/ A jelen példa "a" pontja szerint készített 250 mg poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromidot 1,5 ml vízben feloldottunk, és erős kevertetés közben az oldat kémhatását 1-N nátrium-hidroxiddal pH 8-ra állítottuk be, majd az 1,5 ml tetrahydrofurán és 0,5 ml dimetil-formamid hozzáadásával nyert tiszta oldathoz erős kevertetés közben 50 mg nátrium-hidrogén-karbonátot szórtunk, és ezután a reakcióelegyhez 0,2 ml tetrahydrofurán és dimetil-formamid 6 : 1 arányú elegyében lévő 28 mg, a jelen példa "b" pontja szerint frissen készített palmitinsav-N-hidroxi-szukcinimid-észtert adagoltunk az oldathoz, és szobahőmérsékleten 4 órán keresztül erősen kevertettük, a kémhatást 5 N nátrium-hidroxid csepegtetésével pH 8-as értéken tartottuk, majd 12 órán keresztül, + 4 C fokon állni hagytuk, ezt követően 0,1 ml azeotrop hidrogén-bromid oldat becsepegtetése után a reakcióelegyet tetrahydrofurán feleslegbe (20 ml) öntöttük, majd a csapadékot három-négyszer tetrahydrofuránnal mostuk, amíg porrá nem esett szét, melyet kétszeri éteres mosás után szárítottunk, és így nyertük a végterméket, a palmitoil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid sóját. Az eljárás hozama 245 mg. A termék szabad aminosóportjait trinitro-benzol-szulfonsavas analízissel ellenőriztük, mely szerint 12 ± 2 %-os a szubsztitúció. Amennyiben a reakcióba vitt palmitinsav-N-hidroxi-szukcinimid-észter mennyiségét növeltük, akkor a szubsztitúció foka is nőtt, és célszerűen a szükséges %-os arányra emelkedett.

## 2. példa Hemiszekcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid előállítása

A reakcióegyenlet:



A hemiszekcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid sója, a találmány szerinti új vegyületek (III) általános képlete szerint



(III)

ahol "m" = 3, "p" = 99 ± 2,

"(-)C" = -OC-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH,

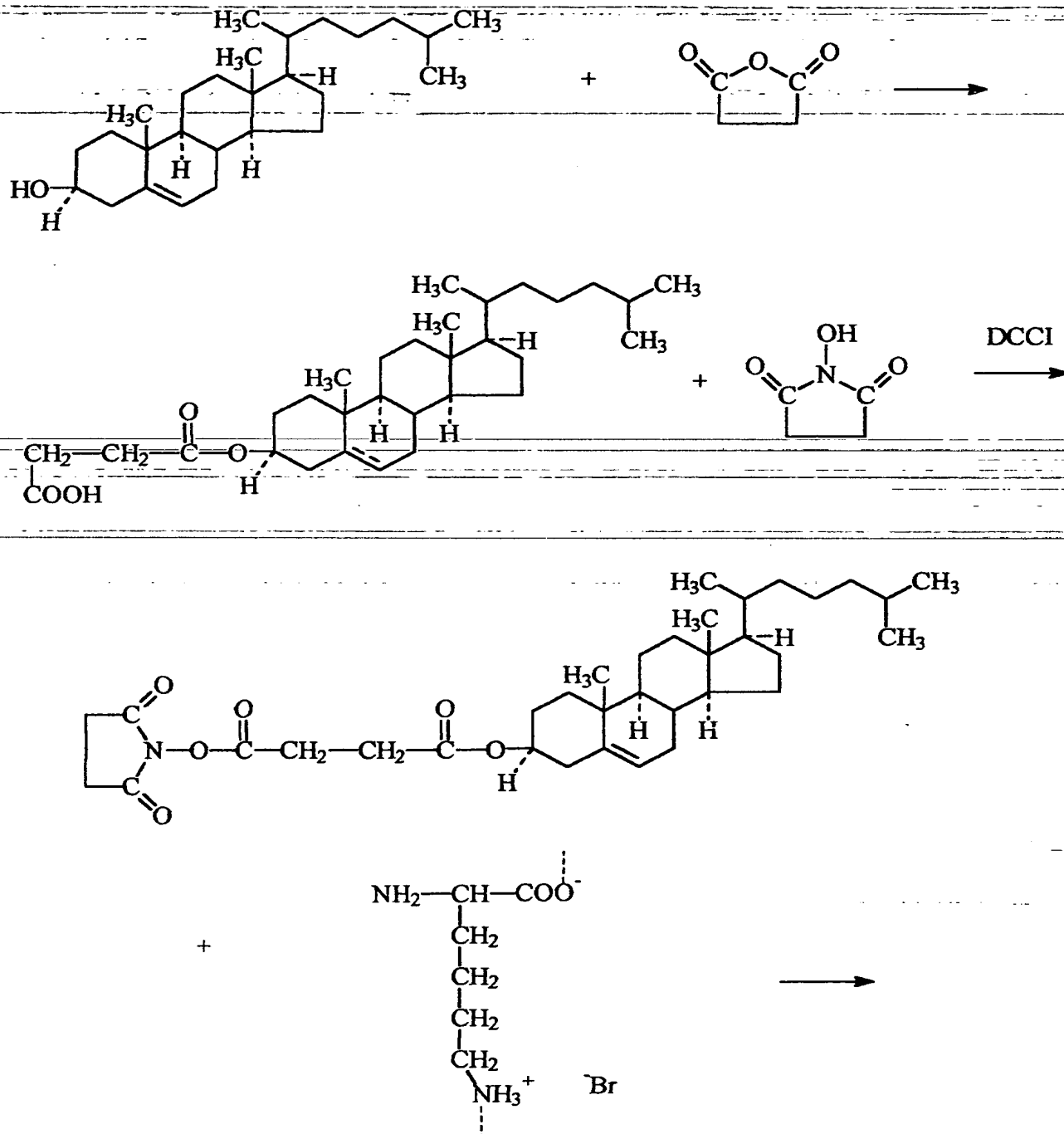
"j" = 1; vagyis csak egyfajta kapcsoló-molekula van kovalens kémiai kötessel kapcsolva a hordozómolekulához, és "p<sub>2</sub>" = 20 ± 2%.

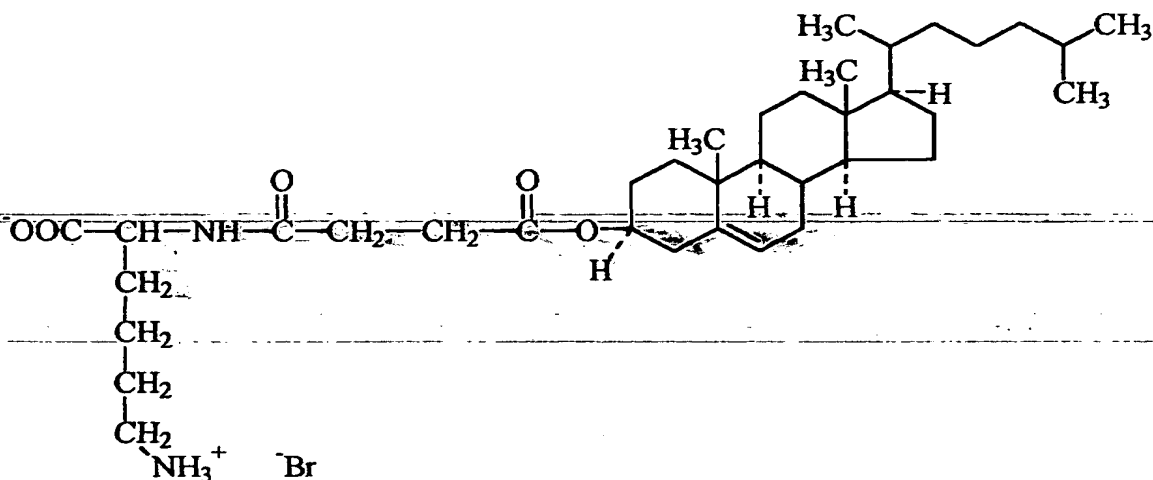
a/ A poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromidot, mint a találmány szerinti (I/a) általános képletű hordozómolekulát, jelen találmányi bejelentés 1. példájának "a" pontja szerint szintetizáltuk.

b/ Jelen példa "a" pontja szerint készített 60 mg poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid sót feloldottunk 2 ml vízben, és erős kevertetés közben az oldat kémhatását 1 N nátrium-hidroxiddal pH 8-ra állítottuk be, ezután az oldathoz 30 mg frissen kristályosított borostyánkősavanhidridet adtunk részletekben, kb. 40 perc alatt, miközben a kémhatás pH 8-as értéken való tartását 5 N nátrium-hidroxid csepegtetésével biztosítottuk, majd további 40 perc kevertetés után, a reakció végén az elegy kémhatását 6 N sósavoldattal pH 4,5-re állítottuk be, ezután az elegyet dializáló hátyába töltöttük és 48 órán keresztül vízzel szemben dializáltuk, majd 4 C-fokon, a vizet négyszer cserélve, a végterméket, a hemiszekcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid-sóját liofilizálással izoláltuk. Az eljárás hozama 46 mg. A termék szabad aminos csoportjait trinitrobenzol-szulfonsavas analízissel ellenőriztük, mely szerinte 20 %-os a szubsztitúció. Amennyiben a borostyánkősavanhidrid mennyiségét növeltük, akkor a szubsztitúció foka is nőtt, és célszerűen a szükséges %-os arányra emelkedett.

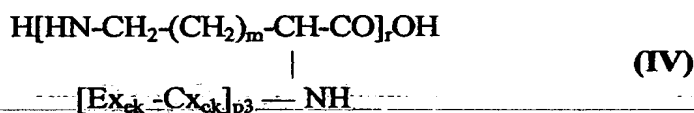
## 3. példa Koleszterin-hemiszukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid előállítása

A reakcióegyenlet:





A koleszterin-hemiszukcinil-poli-( $\epsilon$ )-L-lizin-hidrogén-bromid sója, a találmány szerinti új polikation-biokonjugátumok (IV) általános képlete szerint



ahol " $m$ " = 3, " $r$ " =  $99 \pm 2$ ,

"C" =  $-\text{OC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ,

"E" = koleszterin,

"ek" = "ck" = 1; vagyis csak egyfajta kapcsoló- és hatáserősítő molekula van kovalens kémiai kötással kapcsolva a hordozómolekulához és " $p_3$ " =  $15 \pm 2\%$ .

a/ A poli-( $\epsilon$ )-L-lizin-hidrogén-bromidot, mint a találmány szerinti (I/a) általános képletű hordozómolekulát, a jelen találmányi bejelentés 1. példájának "a" pontja szerint szintetizáltuk.

b/ A konjugációhoz szükséges koleszterin-hemiszukcinát-N-hidroxi-szukcinimid-észter elkészítése:

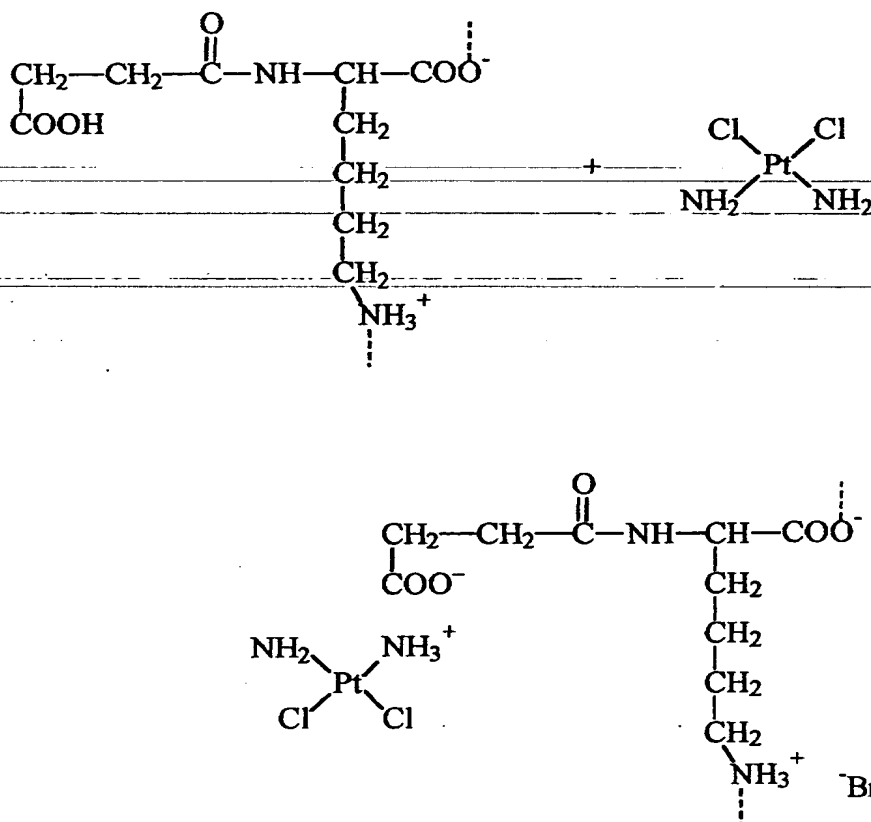
0,98 g (2 mmól) koleszterin-hemiszukcinátot (kereskedelmi forgalomban beszerezhető, például a Sigmától) és 0,23 g (2 mmól) N-hidroxi-szukcinimidet oldottunk 10 ml abs. tetrahydrofuranban, majd 0,41 g (2 mmól) diciklohexil-karbodiimidet adtunk hozzá, és 0 C fokon, 4 órán keresztül kevertettük, ezután 12 órát állni hagytuk az elegyet, és az ennek folyamán kialakult csapadékot, a diciklohexil-karbamidot üvegszűrőn vákummal kiszűrtük, tetrahydrofuranal háromszor mostuk, az így nyert tiszta oldatot bepároltuk, majd a szilárd parlatot 50 ml etil-acetátban feloldottuk és 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal háromszor kiráztuk, majd háromszor vízzel mostuk, ezután sicc nátrium-szulfát beszórásával szárítottuk, majd etil-acetátos mosás után az oldatot bepároltuk, így a végterméket, a koleszterin-hemiszukcinát-N-hidroxi-szukcinimid-észtert, fehér, kristályos anyagként nyertük. Az eljárás hozama 0,73 g. A tisztaságot vékonyréteg-kromatográfiával és infravörös spektroszkópiával (IR) ellenőriztük.

c/ Jelen példa "a" pontja szerint szintetizált 240 mg poli-( $\epsilon$ )-L-lizin-hidrogén-bromid sót 4,8 ml vízben feloldottunk, és erős kevertetés közben az oldat kémhatását 1 N nátrium-hidroxiddal pH=8-ra állítottuk be, majd az 1,6 ml tetrahydrofuran hozzáadásával nyert tiszta oldathoz erős kevertetés közben 200 mg nátrium-hidrogén-karbonátot szórtunk, és ezután a reakcióelegyhez 2,4 ml tetrahydrofuran

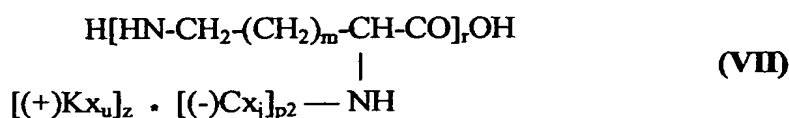
oldatban lévő, jelen példa "b" pontja szerint frissen készített, 50 mg koleszterin-hemiszukcinát-N-hidroxi-szukcinimid-észter adagoltunk az oldathoz, és szobahőmérsékleten 4 órán keresztül erősen kevertettük, a kémhatást 5 N nátrium-hidroxid csepegtetésével pH 8-as értéken tartottuk, majd 12 órán keresztül + 4 C fokon állni hagytuk, ezt követően 0,3 ml azeotrop hidrogén-bromid oldat becsepegtetése után a reakcióelegyet tetrahydrofuran feleslegbe (30 ml) öntöttük, majd három-négyszer tetrahydrofuranal mostuk a csapadékot amíg porrá nem esett szét, melyet kétszeri éteres mosás után szárítottunk, és így nyertük a végterméket, a koleszterin-hemiszukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid sóját. Az eljárás hozama 275 mg. A termék szabad aminosóportjait trinitro-benzol-szulfonsavas analízissel ellenőriztük, mely szerint a szubsztitúció  $15 \pm 2$  %-os volt. Amennyiben a koleszterin-hemiszukcinát-N-hidroxi-szukcinimid-észter mennyiségét növeltük, akkor a szubsztitúció foka is nőtt, és célszerűen a szükséges %-os aránya emelkedett.

#### 4. példa: Poli-(ε)-L-lizin-cisplatin-hidrogén-bromid előállítása

A reakcióegyenlet:



A poli-(ε)-L-lizin-cisplatin-hidrogén-bromid, a találmány szerinti új polikation-biokonjugátumok (VII) általános képlete szerint



ahol "m" = 3, "r" =  $99 \pm 2$ ,

"(-)C" =  $-\text{OC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}^-$ ,

"(+)"K" = cisplatin,

"u" = "j" = 1; vagyis csak egyfajta kapcsoló és hatáserősítő-molekula van ionos kötéssel kapcsolva a polikation-hordozómolekulához, és "u" = "p<sub>2</sub>" =  $80 \pm 2$  %.

10 mg cisplatin (Platidiam®, gyártó: Lachema, Csehország) 3 ml vízben lévő oldatához 23 mg, jelen találmányi bejelentés 1. példája szerint előállított 80%-ban szukcinált, hemiszukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid sóját adtuk, és 48 órán keresztül 4 °C-fokon állni hagytuk, majd az elegyet dializáló hárttyába töltöttük, és 48 órán keresztül vízzel szemben dializáltuk, 4 °C-fokon a vizet négyszer cserélve, a végtermékét, a poli-(ε)-L-lizin-cisplatin-hidrogén-bromidot liofilizálással izoláltuk. Az eljárás hozama: 15 mg. A termék Pt, azaz cisplatin-tartalmát atomabszorpciós spektroszkópiával ellenőriztük, mely szerint a Pt/Br tömegarány = 16; a molarány = 6,5; a Pt-tartalom = 2,7 mg/g; a hemiszukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid szukcinálásának a fokával arányosan változott a poli-(ε)-L-lizin-cisplatin-hidrogén-bromidban lévő cisplatin mennyisége.

## BIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK

A találmány tárgyát képező polikation-biokonjugátumok tumorgátló hatását in vitro daganatsejt tenyészeteken, és in vivo átviható kísérletes egértumorokon vizsgáltuk. A találmány szerint előállított különböző polikation-biokonjugátumok in vitro sejtproliferáció-gátló hatását, és in vivo tumorgátló hatását a kezeletlen kontrollökhöz viszonyítottuk.

A biológiai vizsgálatok a találmány bejelentésbemszereplő 1., 2., 3. és 4. példákban leírtak szerint előállított vegyületekkel történtek, nevezetesen a

- palmitoil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid;
  - hemiszukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid;
  - koleszterin-hemisukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromid;
  - poli-(ε)-L-lizin-cisplatin-hidrogén-bromid
- vegyületekkel.

### In vitro vizsgálatok

A kísérleteket palmitoil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromiddal, hemiszukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromiddal, koleszterin-hemisukcinil-poli-(ε)-L-lizin-hidrogén-bromiddal és poli-(ε)-L-lizin-cisplatin-hidrogén-bromiddal végeztük.

#### Alkalmazott daganatsejt tenyészetek:

- P-388 egér limfoid leukémia sejtek; (forrás: Arthur D. Little Inc. Intézet, Cambridge, MA, USA, stabilizálás sejtenyészetben, Országos Onkológiai Intézet, Budapest/Cancer Treat. Rpt. 1986, 70: 279-284/);
- MCF-7 emberi emlődaganat sejtvonal (forrás: American Type Culture Collection);
- PC3 emberi prosztatarák sejtvonal (forrás: American Type Culture Collection).

Az in vitro vizsgálatok során alkalmazott módszerek:

1./ Telepépítés:



clonogenic assay [Cancer Detection and Prevention, 20(2):146-152, 1996], 200-200 MCF-7, illetve PC3 sejtet petricsészébe ülepítettünk, majd megfelelő médiumban és körülmények között inkubáltuk a sejteket, a találmány szerint előállított polikation-biokonjugátuok különböző hígításaival. A legalább 30 sejtet tartalmazó telepeket számoltuk, és 3 párhuzamos petricsészében kapott értékeket átlagoltuk. A telepképző képességet a kontrollérték (100 %) százalékában fejeztük ki;

## 2./ Proliferációgátlás:

- szulforodamin B [SRB, Cancer Detection and Prevention 1996; 20(2): 146-152], hozzávetőlegesen 1000 - 2000 sejtet vittünk be egy speciális, kisméretű műanyagtálcára, a "mikroplate" lyukaiba. A megfelelő médiumban és körülmények között inkubált sejtek letapadását követően, a találmány szerint előállított polikation-biokonjugátumok különböző hígításaival kezeltük a sejteket. A vizsgálat befejezésekor fixáltuk a sejteket, majd megfestettük SRB-vel, és CLS 962 ELISA microplate reader-rel olvastuk le az optikai sűrűséget, mely arányos a sejtproliferációval. A növekedés gátlás mértékét a kontrollérték (100 %) százalékában fejeztük ki;

- sejtszámolás Neubauer kamrával, az exponenciálisan, sejtszuspenzióban növő sejteket, a megfelelő médiumban és körülmények között, a találmány szerint előállított polikation-biokonjugátumok különböző hígításaival kezeltük, és a kezelést követő 24, illetve 48 óra múlva, a kontroll és kezelt sejteket, tripánkék festés után, Neubauer-típusú haemocytometer kamrában számoltuk. A növekedés gátlás mértékét a kontrollérték (100 %) százalékában fejeztük ki.

## In vivo vizsgálatok

A kísérleteket palmitoil-poli-( $\epsilon$ )-L-lizin-hidrogén-bromiddal és koleszterin-hemiszukcinil-poli-( $\epsilon$ )-L-lizin-hidrogén-bromiddal végeztük, monoterápiában, illetve Cytoxannal® (Bristol-Myers) kombinálva, egyszer vagy többször alkalmazva intra peritoneálisan, illetve intra vénásan.

A tumornövekedést gátló hatást az alábbi kísérletes egér tumorokon vizsgáltuk:

- P-388 limfoid leukémia sejtek i.p. és s.c. oltva (Cambridge, MA, USA), állat-törzs: BDF1, inbred, 22-24 g súlyú hím egér, SPF körülmények;
- S-180 szarkóma s.c. oltva (Chester Beatty I., London), állat-törzs: BDF1, inbred, 22-24 g súlyú hím egér, SPF körülmények.

## A biológiai vizsgálatok eredményei

### In vitro vizsgálatok:

A palmitoil-poli-( $\epsilon$ )-L-lizin-hidrogén-bromid, koleszterin-hemiszukcinil-poli-( $\epsilon$ )-L-lizin-hidrogén-bromid és poli-( $\epsilon$ )-L-lizin-cisplatin-hidrogén-bromid vegyületek dózisfüggően gátolták a sejttenyészetekben a telepképződést és a proliferációt, a legkifejezettebb gátlás a palmitoil-poli-( $\epsilon$ )-L-lizin-hidrogén-bromid és a poli-( $\epsilon$ )-L-lizin-cisplatin-hidrogén-bromid esetében volt észlelhető.

### In vivo vizsgálatok:

A palmitoil-poli-( $\epsilon$ )-L-lizin-hidrogén-bromid és koleszterin-hemiszukcinil-poli-( $\epsilon$ )-L-lizin-hidrogén-bromid szignifikánsan gátolták a tumornövekedés mértékét, továbbá a palmitoil-poli-( $\epsilon$ )-L-lizin-hidrogén-bromid Cytoxan®-nal kombinálva mind a kezeltlen kontroll állatokhoz, mind a Cytoxan®-nal kezelt kontroll állatokhoz képest szignifikánsan gátolta a tumornövekedést, továbbá szignifikánsan meghosszabbította a kísérleti állatok élettartamát.

*Handwritten signature: D. Gy. K.*

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1/ Polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy mindegyik képviselőjük szabad  $\alpha$ -aminocsoportú izopolipeptid polikation hordozómolekulát tartalmaz, és ehhez konjugációra alkalmas funkciócsoporthal rendelkező, célszerűen kiválasztott, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több "x"-fajta) molekulát kapcsolunk kémiai kötással, és így szintetizált polikation-biokonjugátumok az (I) általános képlettel írhatók le:



ahol a képletben:

"r" = 20-400 közötti átlagérték;

"m" = 0, 1, 2, 3, ... k;

"[(k)Mx]" jelöli az izopolipeptid polikation hordozómolekulához kovalens = (k), és

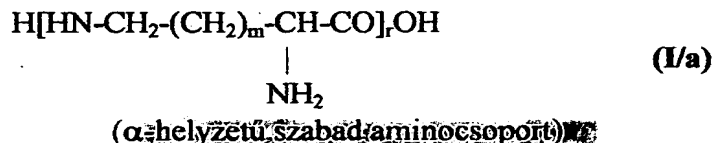
"[(i)Mx]" jelöli az izopolipeptid polikation hordozómolekulához ionos = (i) kémiai kötással kapcsolt, konjugációra alkalmas funkciócsoporthal rendelkező, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több "x"-fajta).

a/ közvetlenül kapcsolt, hatáserősítő molekulát, és/vagy

b/ kovalens kötással konjugált, kapcsoló molekulát, és/vagy

c/ kapcsoló molekulán keresztül közvetve konjugált, hatáserősítő molekulát, és, a továbbiakban a "[(k)Mx]" és "[(i)Mx]" együttes előfordulása egy adott polikation-biokonjugátumban "[(k/i)Mx]"-el van szimbolizálva.

2/ Az 1. igénypont szerinti előállított (I) általános képletű új polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a bennük szereplő izopolipeptid polikation hordozómolekulákban azonos konfigurációjú (vagy D- vagy L-) monomerek szerepelnek, és az egyes monomerek nem az  $\alpha$ -helyzetben, hanem - az "m" értékének megfelelően - egyéb ( $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -,  $\epsilon$ ... stb.) helyzetben lévő aminocsoportjaikon keresztül vannak összekapcsolva, és az így előállított szabad  $\alpha$ -aminocsoportú izopolipeptid polikation-hordozómolekulák (I/a) általános képlete:



ahol a képletben:

"r" és "m" jelentése a (I) általános képletnek megfelelő.

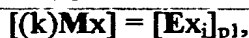
3/ A 2. igénypont szerinti előállított (I/a) általános képletű hordozómolekulák *azzal jellemezve*, hogy szerkezetük eltér az emlősök szervezetében általánosan előforduló  $\alpha$ -amino-peptidkötéssel felépülő polipeptidekétől, és az eltérő kémiai szerkezet folytán eltérő biológiai tulajdonságokkal rendelkeznek.

4/ A 3. igénypont szerinti (I/a) általános képletű hordozómolekulák *azzal jellemezve*, hogy a proteolitikus enzimekkel szemben ellenállóbbak, és ennek következtében különösen előnyösen alkalmazhatók a különböző típusú hatóanyagok szervezetben történő szállítására, azaz *carrier-funkciók* betöltésére.

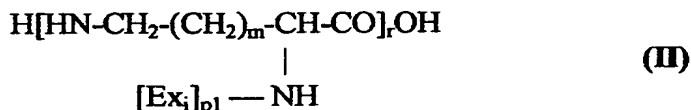
5/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy az (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez kovalens és/vagy ionos kémiai kötással kapcsoljuk a célszerűen kiválasztott, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x" fajta) [(k)Mx]-molekulákat és/vagy [(i)Mx]-molekulákat.

6/ Az 5. igénypont szerinti (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy az (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez a kovalens és/vagy ionos kémiai kötással kapcsolt, [(k)Mx]-molekulák és/vagy [(i)Mx]-molekulák konjugációja *közvetlenül és/vagy közvetve*, meghatározott arányban, előnyösen a 10 - 100 %-os telítettség eléréséig történik.

7/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy közéjük tartoznak azok a biokonjugátumok, melyekben az (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) hatáserősítő/Ex=enhancer/-molekulát *közvetlenül*, kovalens kémiai kötással konjugáljuk, és ebben az esetben a biokonjugátumok képletében



és az így előállított új polikation-biokonjugátumok (II) általános képlete:



ahol a képletben:

az  $[Ex_i]_{p1}$ -ben az "Ex" az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez kovalens kötással kapcsolt különböző ("x"-fajta) hatáserősítő-molekulát jelöli, és

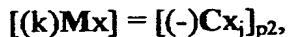
"i" adja meg azt, hogy az adott hordozómolekulához egymással megegyező ( $i = 1$ ) vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "i" számú ( $i = 2, 3, \dots$  "x"-fajta) "Ex" hatáserősítő-molekula van kovalens kötással konjugálva; és

"p<sub>1</sub>" egy hordozómolekula összes "Ex<sub>i</sub>" hatáserősítő-molekulával való, százalékban kifejezett telítettségi fokát adja meg, melynek értéke  $> 0$  és  $\leq 100$ ; és ennek arányában maradnak szabadon a peptidkötésben nem lévő NH<sub>2</sub>-csoportok, melyek a polikation-biokonjugátum töltését, kation jellegét befolyásolják; továbbá

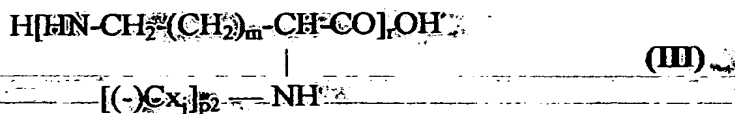
"r" és "m" jelentése a (II) általános képletnek megfelelő.

8/ A 2. igénypont szerint előállított (I/a) általános képletű hordozómolekulák *azzal jellemezve*, hogy egy adott képviselőjéhez kovalens kémiai kötással egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x" fajta) anionjellegű kapcsoló/(-)Cx/-molekulát konjugálunk, és az így szintetizált új vegyületekben a "(-)Cx" kapcsoló-molekulák célszerűen például dikarbonsavak, trikarbonsavak, szénhidrátok vagy aminosavak illetve peptidhosszabbítók,

és ezekben a vegyületekben



és az így előállított konjugátumok a (III) általános képlettel írhatók le:



ah I a képletben:

a  $[(-)Cx_j]_{p_2}$ -ben a  $(-)Cx$  az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez kovalens kötással kapcsolt különböző ("x"-fajta) ionos kötés létesítésére alkalmas, kizárólag anionjellegű kapcsoló-molekulát jelöli, és

"j" adja meg azt, hogy az adott hordozómolekulához egymással megegyező ( $j = 1$ ) vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "j" számú ( $j = 2, 3, \dots$  "x"-fajta) anionjellegű  $(-)Cx$  kapcsoló-molekula van kovalens kötással konjugálva; és

" $p_2$ " egy hordozómolekula összes, kizárólag anionjellegű  $(-)Cx_j$  kapcsoló-molekulával való, százalékban kifejezett telítettség-fokát adja meg, melynek értéke  $> 0$  és  $\leq 100$ , és ennek arányában maradnak szabadon a peptidkötésben nem lévő  $NH_2$ -csoportok, melyek a polikation-biokonjugátum, töltését, kationjellégét befolyásolják továbbá.

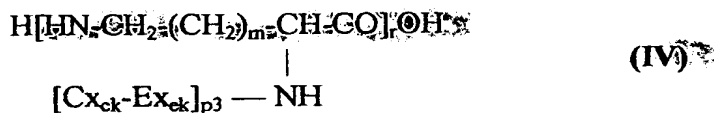
"r" és "m" jelentése a (I) általános képletnek megfelelő.

9/ A 8. igénypont szerint előállított konjugátumok *azzal jellemezve*, hogy az (I/a) általános képletű kationjellegű hordozómolekulák az anionjellegű kapcsoló  $(-)Cx_j$  molekulák kovalens kötással történő konjugációja következtében alkalmassá válnak olyan polikation-biokonjugátumok előállítására, melyekben a továbbiakban ionos kötéssel történő kationjellegű hatáserősítő molekulák konjugációja.

10/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy közéjük tartoznak azok a biokonjugátumok, melyekben az (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez, az egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x" fajta) hatáserősítő-molekulát közvetve - kovalens kötással - konjugáljuk az (I/a) általános képletű hordozó-molekulához, a kovalens kötással kötött, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x" fajta) "Cx" kapcsoló-molekulákon keresztül, és ezekben a biokonjugátumokban



és az így előállított polikation-biokonjugátumok (IV) általános képlete:



ahol a képletben:

a  $[C_{x_{ck}}-Ex_{ek}]_{p_3}$ -ban a "Cx-Ex"-az (I/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez kovalens kötással konjugált különböző ("x"-fajta) "Cx" kapcsoló-molekulán keresztül közvetetten, szintén kovalens kötással konjugált különböző ("x"-fajta) "Ex" hatáserősítő-molekulát jelöli, és

"ck" adja meg azt, hogy az adott hordozómolekulához egymással megegyező ( $ck=1$ ) vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "ck" számú ( $ck = 2, 3, \dots$  "x"-fajta) "Cx" kapcsoló-molekula van kovalens kötással konjugálva, és

"ek" adja meg azt, hogy az adott hordozómolekulához egymással megegyező ( $ek = 1$ ) vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "ek" számú ( $ek = 2, 3, \dots$  "x"-fajta) "Ex" hatáserősítő-molekula van kovalens kötással konjugálva közvetetten, a "Cx" kapcsoló-molekulákon keresztül,

"p<sub>3</sub>" egy hordozómolekula összes " $C_{x_{ck}}-Ex_{ek}$ " kapcsoló-molekulákhoz kötött hatáserősítő-molekulával való, százalékban kifejezett telítettségi fokát adja meg, melynek értéke  $> 0$  és  $\leq 100$ ; és ennek arányában maradnak szabadon a peptidkötésben nem lévő  $NH_2$ -csoportok, melyek a polikation-biokonjugátum töltését, kation jellegét befolyásolják; továbbá

"r" és "m" jelentése a (I) általános képletnek megfelelő.

11/ A 10. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a bennük szereplő különböző ("x"-fajta) "Cx"-kapcsoló-molekulák célszerűen dikarbonsavak, trikarbonsavak, szénhidrátok vagy aminosavak illetve peptidhosszabbítók.

12/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy közéjük tartoznak azok a biokonjugátumok, melyekben az (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez, kizárólag kovalens kötással, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x" fajta)

a/ "Ex" hatáserősítő-molekula és/vagy

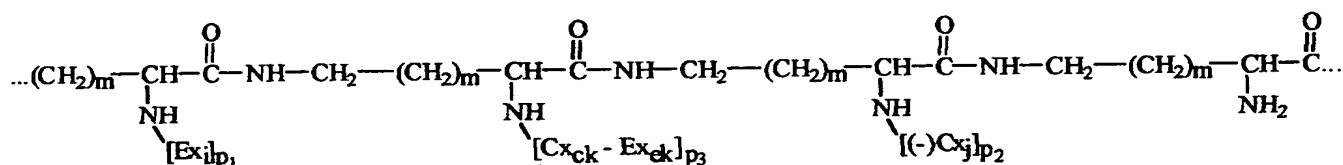
b/ "(-)Cx" anionjellegű kapcsoló-molekula és/vagy

c/ "Cx-Ex" közvetetten konjugált hatáserősítő-molekula van kapcsolva,

azzal a feltétellel, hogy az "Ex" és/vagy "(-)Cx" és/vagy "Cx-Ex" típusú molekulák közül legalább kettő szerepeljen a konjugátumban, és ezekben a biokonjugátumokban

$$[(k)Mx] = [Ex_i]_{p_1} + [(-)Cx_j]_{p_2} \text{ vagy} \\ [Ex_i]_{p_1} + [C_{x_{ck}}-Ex_{ek}]_{p_3} \text{ vagy} \\ [C_{x_{ck}}-Ex_{ek}]_{p_3} + [(-)Cx_j]_{p_2} \text{ vagy} \\ [Ex_i]_{p_1} + [C_{x_{ck}}-Ex_{ek}]_{p_3} + [(-)Cx_j]_{p_2},$$

és az így előállított polikation-biokonjugátumok (V) sematikus képlete:



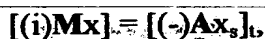
(V)

ahol a fenti képletekben:

"[Ex]<sub>i</sub>]<sub>p1</sub>" jelentése a (II) általános képletnek megfelelő,  
 "[(-)Cx]<sub>j</sub>]<sub>p2</sub>" jelentése a (III) általános képletnek megfelelő,  
 "[Cx<sub>α</sub>-Ex<sub>α</sub>]<sub>p3</sub>" jelentése a (IV) általános képletnek megfelelő,

"m" jelentése a (I) általános képletnek megfelelő, továbbá  
 "p<sub>1</sub> + p<sub>2</sub> + p<sub>3</sub>" értéke > 0 és ≤ 100, és "p<sub>1</sub>" illetve "p<sub>2</sub>" illetve "p<sub>3</sub>" közül legalább 2 értéke 0-nál nagyobb szám, továbbá egy adott polikation-biokonjugátumban az  
 "[Ex]<sub>i</sub>"-ben az "Ex" molekulák, illetve a  
 "[(-)Cx]<sub>j</sub>"-ben a "(-)Cx" molekulák nem feltétlenül azonosak a  
 "[Cx<sub>α</sub>-Ex<sub>α</sub>]<sub>p3</sub>"-ban szereplő "Ex" illetve "Cx" molekulákkal,  
 mely eltérést az "x" szimbólum jelöli, továbbá  
 "r" és "m" jelentése az (I) általános képletnek megfelelő.

13/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy közéjük tartoznak azok a biokonjugátumok, melyekben az (II/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez, kizárólag ionos kötessel, közvetlenül, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x" fajta) anionjellegű "(-)Ax" hatáserősítő-molekula van kapcsolva, és ezekben a biokonjugátumokban



és az így előállított polikation-biokonjugátumok a (VI) általános képlettel írhatók le:



ahol a képletben:

az [(-)Ax<sub>s</sub>]<sub>t</sub>-ben az "(-)Ax" az (II/a) általános képletű hordozómolekulák egy adott képviselőjéhez ionos kötessel kapcsolt különböző ("x"-fajta) hatáserősítő-(anion és/vagy polianion)-molekulát jelöli, és  
 "s" adja meg azt, hogy az adott polikation-hordozómolekulához egymással megegyező (s = 1) vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "s" számú (s = 2, 3, ... "x"-fajta) anion és/vagy polianion van ionos kötessel konjugálva; és

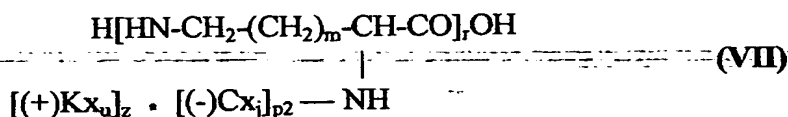
"t" az (II/a) általános képletű hordozómolekula adott képviselőjének "(-)Ax<sub>s</sub>" anionokkal való, százalékban kifejezett telítettségi fokát adja meg, melynek értéke > 0 és ≤ 100; és ennek arányában maradnak szabadon a peptidkötésben nem lévő NH<sub>2</sub>-csoportok, melyek a polikation-biokonjugátum, töltését, kation jellegét befolyásolják, továbbá

"r" és "m" jelentése a (I) általános képletnek megfelelő.

14/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy közéjük tartoznak azok a biokonjugátumok, melyekben a 8. igénypont szerint előállított (III) általános képletű konjugátumok anionjellegű "(-)Cx" kapcsoló-molekuláin keresztül, ionos kötessel egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) "(+)Kx" kationjellegű hatáserősítő-molekula van konjugálva, és ezekben a biokonjugátumokban

$$[(k/i)Mx] = [(-)Cx_j]_{p_2} \cdot [(+)Kx_u]_z,$$

és a polikation-biokonjugátumok a (VII) általános képlettel írhatók le:



ahol a képletben:

a  $[(+)Kx_u]_z$ -ben az  $(-)Kx$  az (III) általános képletű vegyületek egy adott képviselőjéhez ionos kötéssel kapcsolt különböző ("x"-fajta) hatáserősítő-(kation és/vagy polikation)-molekulát jelöli, és

"u" adja meg azt, hogy az adott (III) általános képletű vegyülethez egymással megegyező ( $u = 1$ ) vagy egymástól eltérő (két- vagy többfajta), "u" számú ( $u = 2, 3, \dots$  "x"-fajta) kation és/vagy polikation van ionos kötéssel konjugálva; és

"z" a (III) általános képletű vegyület adott képviselőjének  $(+)Kx_u$  kationokkal való, százalékban kifejezett telítettségi fokát adja meg, melynek értéke  $> 0$  és  $\leq 100$ ; és ennek arányában maradnak szabadon a peptidkötésben nem lévő  $NH_2$ -csoportok, melyek a polikation-biokonjugátum töltését, kation jellegét befolyásolják;

és mivel a kationjellegű  $[(+)Kx_u]$  molekulákat kizárólag csak az anionjellegű  $[(-)Cx_j]$  kapcsoló-molekulákon keresztül tudjuk konjugálni a (III) általános képletű vegyületekhez, ezért

"p<sub>2</sub>" = "z", továbbá

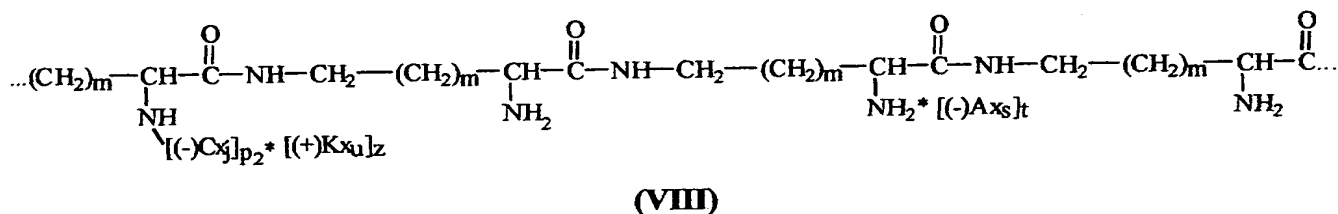
" $[(-)Cx_j]_{p_2}$ " jelentése a (III) általános képletnek megfelelő,

"r" és "m" jelentése a (I) általános képletnek megfelelő.

15/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy közéjük tartoznak azok a biokonjugátumok, melyekben a 14. igénypont szerint előállított (VII) általános képletű polikation-biokonjugátumok egy adott képviselőjének a szabad  $\alpha$ -helyzetű aminoscsoportjaihoz, mint polikationhoz ionos kötéssel, még további egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta)  $(-)Ax$  anionjellegű hatáserősítő-molekulát konjugálunk, és ezekben a biokonjugátumokban

$$[(k/i)Mx] = \{ [(-)Cx_j]_{p_2} \cdot [(+)Kx_u]_z \} \cdot [(-)Ax_s]_t,$$

és a polikation-biokonjugátumok a (VIII) sematikus képlettel írhatók le:

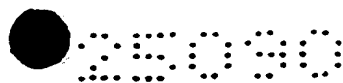


ahol a képletben:

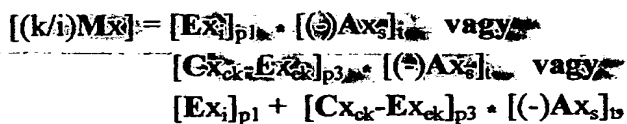
" $[(-)Ax_s]_t$ " jelentése a (VI) általános képletnek megfelelő,

" $[(-)Cx_j]_{p_2} \cdot [(+)Kx_u]_z$ " jelentése a (VII) általános képletnek megfelelő,

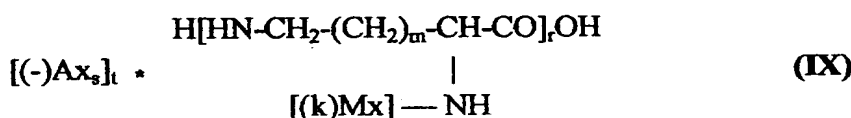
"r" és "m" jelentése a (I) általános képletnek megfelelő.



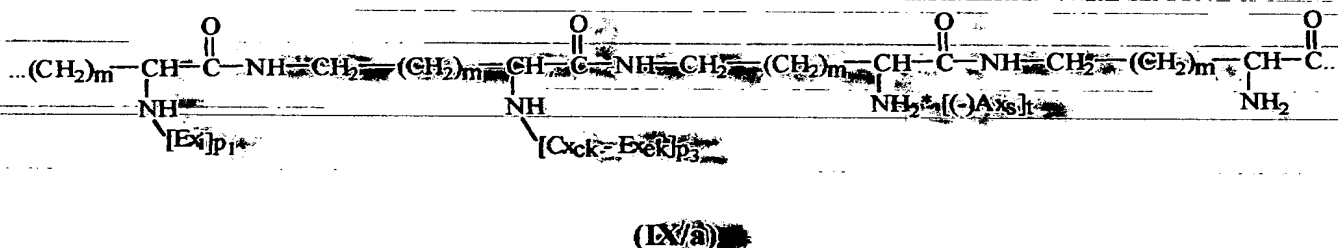
16/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy közéjük tartoznak azok a biokonjugátumok, melyekben a 7., 10. és 12. igénypontok szerint előállított (II), (IV) általános képletű és (V) sematikus képletű polikation-biokonjugátumok egy adott képviselőjének a szabad  $\alpha$ -helyzetű aminocsoportjaihoz, mint polikationhoz ionos kötással, még további egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta)  $[(-)Ax_s]$  anionjellegű hatáserősítő-molekulák konjugálunk, és ezekben a biokonjugátumokban



és a polikation-biokonjugátumok a (IX) általános, illetve a (IX/a) sematikus képletekkel írhatók le:



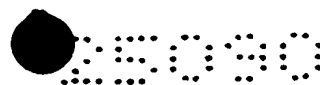
illetve



ahol a képletekben:

- " $[(-)Ax_s]_t$ " jelentése a (VI) általános képletnek megfelelő,
- " $[Ex_i]_{p1}$ " jelentése a (II) általános képletnek megfelelő,
- " $[Cx_{ck}-Ex_{ck}]_{p3}$ " jelentése a (IV) általános képletnek megfelelő,
- "r" és "m" jelentése a (I) általános képletnek megfelelő, továbbá
- " $p_1 + p_3 + t$ " értéke  $> 0$  és  $\leq 100$ , és
- " $p_1$ " és " $p_3$ " értéke közül az egyik vagy mindkettő  $> 0$ , és
- "t"  $> 0$ .

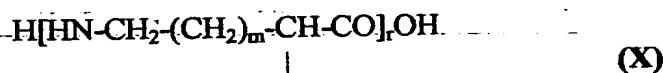
17/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy közéjük tartoznak azok a biokonjugátumok, melyekben a 12. igénypont szerint előállított (V) sematikus képletű polikation-biokonjugátumok olyan képviselői szerepelnek, amelyekben egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta)  $[(-)Kx_u]$  anionjellegű kapcsoló-molekulák vannak, és ezekhez ionos kötással egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta)  $[(+Kx_u)]$  kati njellegű hatáserősítő-molekulát konjugálunk,



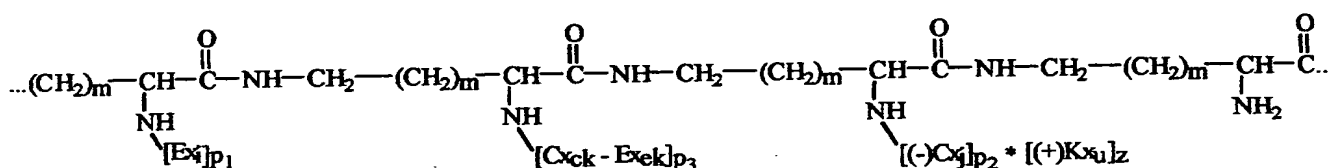
és ezekben a biokonjugátumokban

$$[(k/i)Mx] = [Ex_i]_{p1} + \{[(-)Cx_j]_{p2} \cdot [(+)Kx_u]_z\} \text{ vagy} \\ [Cx_{ck}-Ex_{ek}]_{p3} + \{[(-)Cx_j]_{p2} \cdot [(+)Kx_u]_z\} \text{ vagy} \\ [Ex_i]_{p1} + [Cx_{ck}-Ex_{ek}]_{p3} + \{[(-)Cx_j]_{p2} \cdot [(+)Kx_u]_z\}$$

és a polikation-biokonjugátumok a (X) általános képlettel, illetve (X/a) sematikus képlettel írhatók le:



illetve



(X/a)

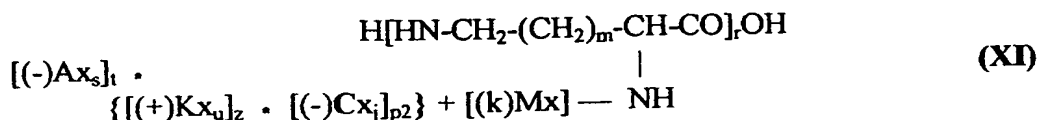
ahol a képletekben:

" $[Ex_i]_{p1}$ "	jelentése a (II) általános képletnek megfelelő,
" $[Cx_{ck}-Ex_{ek}]_{p3}$ "	jelentése a (IV) általános képletnek megfelelő,
" $[(-)Cx_j]_{p2} \cdot [(+)Kx_u]_z$ "	jelentése a (VII) általános képletnek megfelelő,
"r" és "m"	jelentése a (I) általános képletnek megfelelő, továbbá
" $p_1 + p_3 + z$ "	értéke $> 0$ és $\leq 100$ , és
" $p_1$ " és " $p_3$ "	értéke közül az egyik vagy mindkettő $> 0$ , és
"z" $> 0$ .	

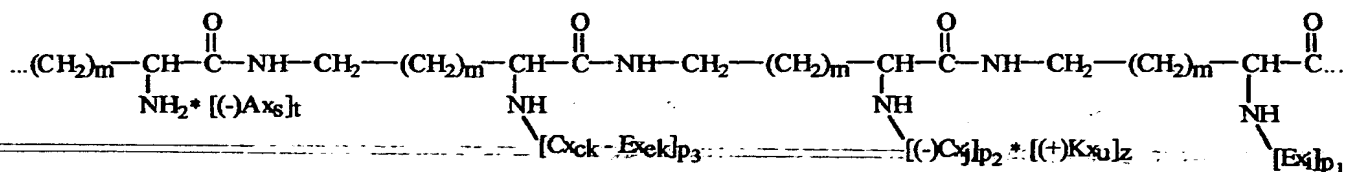
18/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy közéjük tartoznak azok a biokonjugátumok, melyekben a 17. igénypont szerint előállított (X) általános képletű, illetve (X/a) sematikus képletű polikation-biokonjugátumok egy adott képviselőjének a szabad  $\alpha$ -helyzetű aminocsoportjaihoz, mint polikationhoz *ionos kötással*, még további egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x"-fajta) "(-)Ax" *anionjellegű* hatáserősítő molekulát konjugálunk, és ezekben a biokonjugátumokban

$$[(k/i)Mx] = [Ex_i]_{p1} + \{[(-)Cx_j]_{p2} \cdot [(+)Kx_u]_z\} \cdot [(-)Ax_s]_t \text{ vagy} \\ [Cx_{ck}-Ex_{ek}]_{p3} + \{[(-)Cx_j]_{p2} \cdot [(+)Kx_u]_z\} \cdot [(-)Ax_s]_t \text{ vagy} \\ [Ex_i]_{p1} + [Cx_{ck}-Ex_{ek}]_{p3} + \{[(-)Cx_j]_{p2} \cdot [(+)Kx_u]_z\} \cdot [(-)Ax_s]_t$$

és a polikation-biokonjugátumok a (XI) általános képlettel, illetve (XI/a) sematikus képlettel írhatók le,



illetve



(XI/a)

ah I a képletekben:

"[(-)A <sub>X<sub>8</sub></sub> ] <sub>t</sub> "	jelentése a (VI) általános képletnek megfelelő,
"[E <sub>X<sub>i</sub></sub> ] <sub>p<sub>1</sub></sub> "	jelentése a (II) általános képletnek megfelelő,
"[C <sub>X<sub>ck</sub></sub> -E <sub>X<sub>ek</sub></sub> ] <sub>p<sub>3</sub></sub> "	jelentése a (IV) általános képletnek megfelelő,
"[(-)C <sub>X<sub>j</sub></sub> ] <sub>p<sub>2</sub></sub> * [(+)K <sub>X<sub>u</sub></sub> ] <sub>z</sub> "	jelentése a (VII) általános képletnek megfelelő,
"r" és "m"	jelentése a (I) általános képletnek megfelelő, továbbá
"p <sub>1</sub> + p <sub>3</sub> + z + t"	értéke > 0 és ≤ 100, és
"p <sub>1</sub> " és "p <sub>3</sub> "	értéke közül az egyik vagy mindkettő > 0, és
"t" > 0, valamint	
"z" > 0	

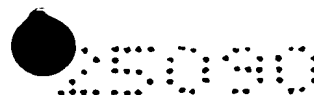
19/ A 2. igénypont szerint előállított (I/a) általános képletű szabad α-aminocsoportú izopolipeptid-polikation-hordozómolekulák *azzal jellemezve*, hogy közéjük tartoznak azok a 60-120 tagszámú, L-konfigurációjú, nem racem poliizo-L-lizin, azaz a poli-(ε)-L-lizin hidrogén-bromid-sói, önmagukban daganatellenes, antiproliferatív hatással, illetve antivirális aktivitással rendelkeznek.

20/ A 19. igénypont szerinti (I/a) általános képletű hordozómolekulák *azzal jellemezve*, hogy a hozzájuk kapcsolt antiproliferatív, illetve antivirális hatású molekulák effektusát fokozzák.

21/ Az 1. igénypont szerint előállított (II) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy amennyiben az (I/a) általános képletű hordozómolekulához konjugált hatáserősítő molekulák az adott célnak megfelelő direkt hatással (például: antiproliferatív) eredetileg nem rendelkeznek, akkor a konjugáció következményeként ezek a vegyületek fokozzák például a 19. igénypont szerinti hordozómolekulának eredetileg meglévő biológiai aktivitását.

22/ Az 1. igénypont szerint előállított (II) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a bennük lévő célszerűen kiválasztott (I/a) általános képletű hordozómolekula egy adott képviselőjéhez a 7., 8., 10., 12., 13., 14., 15., 16., 17. és 18. igénypontok szerint leírt (II), (III), (IV), (VI), (VII), (IX), (X), (XI) általános képletek, illetve (V), (VIII), (IX/a), (X/a), (XI/a) sematikus képleteknek megfelelő módon, gyakorlatilag bármely kapcsolásra alkalmas funkciócsoporthoz rendelkező szerves és/vagy szervetlen molekulát, mint célszerűen kiválasztott molekulákat - nem korlátozó jelleggel - az alábbi vegyületcsoportokba tartozó molekulák közül választjuk ki:

- különböző fajta (szteroid-, fehérje-, peptid-, stb.) hormonok, illetve hormonantagonisták, továbbá a peptidhormonok aktív fragmentjei, és mindezek származékai;
- telített és telítetlen zsírsavak, koleszterinek, foszfolipidek (foszfogliceridek, szfingomielinek, stb.), és mindezek származékai;
- nukleinsavak, illetve antiszenz oligonukleotidok;



- mono-, oligo- és poliszacharidok, és mindezek származékai;
- vitaminok és származékaik;
- ismert daganatellenes gyógyszerek, hatóanyagok, és mindezek származékai;
- aminosavak, oligo- és polipeptidek, valamint gliko- és lipoproteinek, illetve fragmentjeik, és mindezek származékai.

23/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a bennük lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula célszerűen kiválasztott adott képviselőjéhez közvetve és/vagy közvetlenül, kovalens és/vagy ionos kötéssel, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x" fajta), sejtek proliferációját direkt módon gátló és/vagy indirekt módon antiproliferatív effektusú hatás erősítő molekulát konjugálunk, abban az esetben a konjugált antiproliferatív hatású molekulák daganatellenes effektusa fokozódik, és így a konjugátumok az emlősök szervezetében kialakuló rosszindulatú daganatos megbetegedések kezelésére eredményesen alkalmazhatók önmagukban, illetve a klinikai gyakorlatban elfogadott daganatgátló eljárásokkal kombináltan.

24/ A 23. igénypont szerinti (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a tumorsejtekhez szelektíven és/vagy viszonylagosan szelektíven kötődő molekulák kapcsolásával a konjugátumok daganatellenes effektusa tovább fokozódik.

25/ A 23. és 24. igénypont szerinti (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a daganatellenes effektus elérése céljából az (I/a) általános képletű hordozómolekula adott képviselőjéhez - nem korlátozó jelleggel - az alábbi *direkt és/vagy indirekt antiproliferatív hatású* molekulák közül, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x" fajta), célszerűen kiválasztott molekulát konjugálunk:

***direkt antiproliferatív hatású* molekulák:**

klinikai gyakorlatban alkalmazott citosztatikumok, továbbá a daganatos sejtek osztódását és differenciálódását is befolyásoló citokinek (például különböző növekedési faktorok, illetve az ellenük termelt antitestek, interferonok, stb.), a daganatsejtek körüli új erek képződést gátló peptidek/fehérjék (angiosztatinok, endosztatinok), továbbá adott malignusan transzformálódott sejtekre vonatkozóan antiproliferatív hatást kifejtő nukleinsavak, antiszenz oligonukleotidok, továbbá

***szelektív hatású vagy szelektivitást fokozó indirekt hatású* molekulák:**

tumorsejteken lévő antigénekhez kötődő specifikus monoklonális antitestek, illetve a tumorsejteken százalékosan az egyéb (nem malignusan transzformálódott) sejtekhez képest nagyobb arányban előforduló receptorokhoz (például transferrin, vagy a vitaminok közül a folsav, stb.) kötődő molekulák, valamint

kizárólag csak egyes sejt típusokon - nem kóros elváltozások következményeként - előforduló receptorokhoz, nevezetesen a májsejteken lévő aszialoglikoprotein receptorhoz (melyhez a makró-molekulákon lévő terminális helyzetű galaktóz molekulák specifikusan kötődnek), vagy az adott célsejteken százalékosan nagyobb arányban előforduló receptorokhoz kötődő molekulák, továbbá

***direkt és egyben indirekt, szelektív antiproliferatív hatást fokozó* molekulák:**

antiproliferatív hatású hormonok, illetve hormonantagonisták és mindezek származékai, a polipeptid hormonok közül különösen előnyös például a humán koriogonadotrop hormon; továbbá a különböző növekedési faktorok olyan receptorai ellen termelt antitestek, melyek a tumorsejteken százalékosan nagyobb arányban fordulnak elő, és egyben gátolják a sejtproliferációt, továbbá az adott tumorsejtekhez specifikusan kötődő immunotoxinok.

26/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a bennük lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula célszerűen kiválasztott adott képviselőjéhez, mint polikationhoz, ionos kötéssel célszerűen kiválasztott nukleinsavat, mint polianiont kapcsolunk, és ezáltal a szintetizált új konjugátum alkalmas géntranszferálásra.

27/ A 26. igénypont szerinti (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a bennük lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula adott képviselőjéhez ionos kötéssel kapcsolt nukleinsav mellett kovalens és/vagy ionos kötéssel, további egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x" fajta), a géntranszferálásra kiválasztott célsejtekhez szelektíven és/vagy részben szelektíven kötődő molekulákat - konjugálunk, mint például, specifikus antitesteket, hormonokat, valamint csak a célsejteken lévő receptorokhoz kötődő molekulákat, melyek például kizárólag csak egyes sejt típusokon - nem kóros elváltozások következményeként - előforduló receptorokhoz, nevezetesen a májsejteken lévő aszialoglikoprotein receptorhoz (melyhez a makró molekulákon lévő terminális helyzetű galaktóz molekulák specifikusan kötődnek), vagy az adott célsejteken százalékosan nagyobb arányban előforduló receptorokhoz kötődő molekulákat, és ezáltal biztosítottá válik az új konjugátumokkal a sejtszinten történő célzott géntranszferálás.

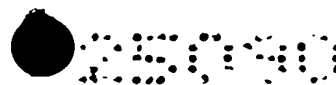
28/ A 26. és 27. igénypont szerinti (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a géntranszferálásra alkalmas konjugátumok a célszerűen kiválasztott izolált vagy szintetizált nukleinsavakkal, komplexált antiszenz oligonukleotidokkal antiproliferatív, antimikrobális (például: vírusreplikáció-gátlás), érhető el, továbbá genetikai betegségek (például: cisztikus fibrózis) kezelésére is alkalmassá válnak.

29/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a bennük lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula célszerűen kiválasztott adott képviselőihez (melyek önmagukban is rendelkeznek antivirális hatással) kémiai kötéssel konjugált, egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x" fajta), antimikrobális hatású vegyületet (például: klinikai gyakorlatban alkalmazott antivirális, antibakteriális, antimikotikus, antiprotozoonális vegyületek, továbbá vírus replikáció gátló komplexált antiszenz nukleinsavak, neutralizáló antitestek), mint hatáserősítő molekulát, mely által fokozódik a konjugált molekulák antimikrobális hatása.

30/ A 29. igénypont szerinti (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a bennük lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula adott képviselőjéhez konjugált antimikrobális hatású molekulák mellett, további egymással egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x" fajta), mikrobákhoz szelektíven és/vagy részben szelektíven kötődő molekulákat konjugálunk, mint például specifikus mikrobához kötődő antitesteket, és ezáltal tovább fokozódik az antimikrobális hatás.

31/ Az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a bennük lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula adott képviselőjéhez kémiai kötéssel paramágneses kontrasztanyagot, például a gadolinium komplex származékait konjugáljuk, és ezáltal a paramágneses rezonanciával történő képalkotás diagnosztikus értéke fokozódik a nem konjugált paramágneses kontrasztanyagokhoz képest.

32/ A 31. igénypont szerinti (I) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a bennük lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula adott képviselőjéhez konjugált paramágneses kontrasztanyag molekulák mellett, további egymással egymással megegyező vagy egymástól eltérő (két- vagy több- "x" fajta), - célszerűen kiválasztott - molekulákat konjugálunk, melyek



képesek a vizsgálandó szervekben, szövetekben vagy kóros elváltozásokban (például tumorokban) szelektíven feldúsulni, és a relatív koncentráció növelése az adott célterületen tovább javítja a képminőségét.

33/ A 31. igénypont szerinti (II) általános képletű polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a bennük lévő (I/a)-általános-képletű hordozómolekula adott képviselőjéhez konjugált szelektivitást fokozó molekulák az adott, magmágneses rezonanciával vizsgálandó célterülethez specifikusan kötődő antitestek, illetve a célterület jellegének megfelelően lipofil vagy hidrofil vegyületek lehetnek.

34/ Az 1. igénypont szerint előállított új polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a polikation biokonjugátumokat iontoforézissel transzdermális úton bejuttatjuk a szervezetbe.

35/ Az 1. igénypont szerint előállított új polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy ezek liposzómákba célszerűen beépíthetők.

36/ Az 1. igénypont szerint előállított új polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy a bennük lévő (I/a) általános képletű hordozómolekula adott képviselőjéhez konjugált immunológiai választ módosító molekulák, például limfokinek (interleukinok, interferonok stb.) szabályozó hatása előnyösebben érvényesül.

37/ Az 1. igénypont szerint előállított új polikation-biokonjugátumok *azzal jellemezve*, hogy ezeket adott esetben a gyógyszerészetben szokásosan használt segéd- és adalékanyagokkal összekeverve perorálisan, parenterálisan, illetve helyi kezelés formájában alkalmazható gyógyszerkészítményekké alakítjuk.

